

**SYNTHESE UND REAKTIONEN VON
THIOPYRANO [4,3-b] [1,5] BENZODIAZEPINEN**

Elisabeth Schmiz

1976

SYNTHESE UND REAKTIONEN VON THIO-
PYRANO [4,3 - b] [1,5] BENZODIAZEPINEN

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Dok-
torgrades des Fachbereichs Chemie und Phar-
mazie der Ludwig - Maximilians - Universität
München

vorgelegt von Elisabeth Schmitz geb. Schulte
aus Bergisch Gladbach

München 1976

1. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. D. Stachel

Tag der mündlichen Prüfung: 29.7.1976



Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter
Anleitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden

am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Ludwig-Maximilians-Universität München. Für seine
grosszügige Unterstützung und stets wohlwollende Hilfe
möchte ich Herrn Professor Eiden meinen herzlichen
Dank aussprechen.

Frau I. Stekker möchte ich für die Anfertigung der NMR-Spektren und der CHN-Analysen sowie Herrn Dr. H. Lerche für die Aufnahme der Massenspektren danken.

Vorbereitungsaufgabe

Vorbereitungsaufgabe Teil 1

1. Vorbereitungsaufgabe	1
2. Vorbereitungsaufgabe	2
3. Vorbereitungsaufgabe	3
4. Vorbereitungsaufgabe	4
5. Vorbereitungsaufgabe	5
6. Vorbereitungsaufgabe	6
7. Vorbereitungsaufgabe	7
8. Vorbereitungsaufgabe	8
9. Vorbereitungsaufgabe	9
10. Vorbereitungsaufgabe	10
11. Vorbereitungsaufgabe	11
12. Vorbereitungsaufgabe	12
13. Vorbereitungsaufgabe	13
14. Vorbereitungsaufgabe	14
15. Vorbereitungsaufgabe	15
16. Vorbereitungsaufgabe	16
17. Vorbereitungsaufgabe	17
18. Vorbereitungsaufgabe	18
19. Vorbereitungsaufgabe	19
20. Vorbereitungsaufgabe	20
21. Vorbereitungsaufgabe	21
22. Vorbereitungsaufgabe	22
23. Vorbereitungsaufgabe	23
24. Vorbereitungsaufgabe	24
25. Vorbereitungsaufgabe	25
26. Vorbereitungsaufgabe	26
27. Vorbereitungsaufgabe	27
28. Vorbereitungsaufgabe	28
29. Vorbereitungsaufgabe	29
30. Vorbereitungsaufgabe	30
31. Vorbereitungsaufgabe	31
32. Vorbereitungsaufgabe	32
33. Vorbereitungsaufgabe	33
34. Vorbereitungsaufgabe	34
35. Vorbereitungsaufgabe	35
36. Vorbereitungsaufgabe	36
37. Vorbereitungsaufgabe	37
38. Vorbereitungsaufgabe	38
39. Vorbereitungsaufgabe	39
40. Vorbereitungsaufgabe	40
41. Vorbereitungsaufgabe	41
42. Vorbereitungsaufgabe	42
43. Vorbereitungsaufgabe	43
44. Vorbereitungsaufgabe	44
45. Vorbereitungsaufgabe	45
46. Vorbereitungsaufgabe	46
47. Vorbereitungsaufgabe	47
48. Vorbereitungsaufgabe	48
49. Vorbereitungsaufgabe	49
50. Vorbereitungsaufgabe	50
51. Vorbereitungsaufgabe	51
52. Vorbereitungsaufgabe	52
53. Vorbereitungsaufgabe	53
54. Vorbereitungsaufgabe	54
55. Vorbereitungsaufgabe	55
56. Vorbereitungsaufgabe	56
57. Vorbereitungsaufgabe	57
58. Vorbereitungsaufgabe	58
59. Vorbereitungsaufgabe	59
60. Vorbereitungsaufgabe	60
61. Vorbereitungsaufgabe	61
62. Vorbereitungsaufgabe	62
63. Vorbereitungsaufgabe	63
64. Vorbereitungsaufgabe	64
65. Vorbereitungsaufgabe	65
66. Vorbereitungsaufgabe	66
67. Vorbereitungsaufgabe	67
68. Vorbereitungsaufgabe	68
69. Vorbereitungsaufgabe	69
70. Vorbereitungsaufgabe	70
71. Vorbereitungsaufgabe	71
72. Vorbereitungsaufgabe	72
73. Vorbereitungsaufgabe	73
74. Vorbereitungsaufgabe	74
75. Vorbereitungsaufgabe	75
76. Vorbereitungsaufgabe	76
77. Vorbereitungsaufgabe	77
78. Vorbereitungsaufgabe	78
79. Vorbereitungsaufgabe	79
80. Vorbereitungsaufgabe	80
81. Vorbereitungsaufgabe	81
82. Vorbereitungsaufgabe	82
83. Vorbereitungsaufgabe	83
84. Vorbereitungsaufgabe	84
85. Vorbereitungsaufgabe	85
86. Vorbereitungsaufgabe	86
87. Vorbereitungsaufgabe	87
88. Vorbereitungsaufgabe	88
89. Vorbereitungsaufgabe	89
90. Vorbereitungsaufgabe	90
91. Vorbereitungsaufgabe	91
92. Vorbereitungsaufgabe	92
93. Vorbereitungsaufgabe	93
94. Vorbereitungsaufgabe	94
95. Vorbereitungsaufgabe	95
96. Vorbereitungsaufgabe	96
97. Vorbereitungsaufgabe	97
98. Vorbereitungsaufgabe	98
99. Vorbereitungsaufgabe	99
100. Vorbereitungsaufgabe	100

Meinen Eltern gewidmet

Vorbereitungsaufgabe Teil 2

1. Vorbereitungsaufgabe	1
2. Vorbereitungsaufgabe	2

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil :

	Seite:
1. Einleitung	9
2. Problemstellung	13
3. Darstellung substituierter 1,5-Benzodiazepine	13
3.1 Reaktionen von 1,5-Benzodiazepinen mit elektrophilen Reagenzien	14
3.2 Kondensation von o-Phenylendiamin mit substituierten β -Diketonen	19
3.3 Kondensation von o-Phenylendiamin mit Ketonen	26
4. Darstellung substituierter 1,5-Benzodiazepinone	28
4.1 Kondensation von o-Phenylendiamin mit cyclischen β -Ketoestern	28
4.2 Darstellung von Derivaten des 1,2,4,4a-Tetrahydro [1] thio-pyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin-5-ons	34
5. Darstellung von Benzothiopyrano-1,5-benzodiazepinonen	48
6. Darstellung von Benzothiopyrano-1,5-benzodiazepinen	53
7. Zusammenfassung	58

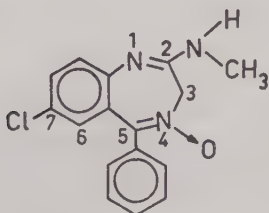
Praktischer Teil :

1. Inhaltsverzeichnis	63
2. Literaturverzeichnis	83

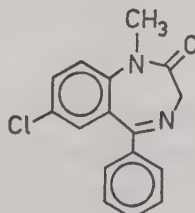
THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

Seit der Entdeckung der psychotropen Wirkung von 1,4-Benzodiazepinen und ihrer Einführung auf dem Arzneimittelmarkt (Librium^R (1), Valium^R (2)) ist diese Verbindungsklasse intensiv untersucht worden. 1,4-Benzodiazepine nehmen derzeit in der Reihe der Psychopharmaka eine beherrschende Stellung als Tranquillizer ein.

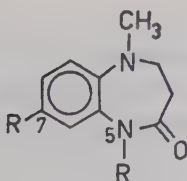


1

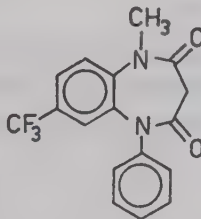


2

Durch Substitution am Benzodiazepingerüst konnten etliche neue Arzneistoffe mit speziellem Wirkungsprofil hergestellt werden¹⁾: z. B. 7-Nitroderivate (Mogadan^R mit ausgeprägtem schlafanstoßendem Effekt), 3-Hydroxyderivate (Adumbran^R mit geringerer Toxizität als Valium^R) sowie Benzodiazepine ohne Carbonylgruppe (No-brium^R mit einer stark angstlösenden, aber weniger sedierenden Wirkung^{2) 3)}). Bauer, Weber und Mitarbeiter⁴⁾ synthetisierten eine grössere Zahl von 1,5-Benzodiazepinonen des Typs 3, die das Wirkungsbild von Minortranquillizern zeigen und sedative, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften besitzen sollen. Verbindung 4⁵⁾, von den gleichen Autoren hergestellt, wird zur Zeit klinisch getestet¹⁾.



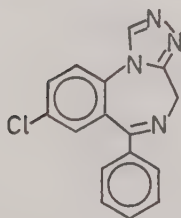
3



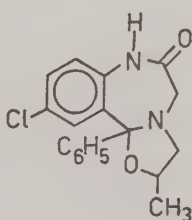
4

Bei diesen Versuchen konnte - ähnlich wie bei 1,4-Benzodiazepinen⁶⁾ - durch Einführung eines Arylrestes in 5-Stellung und eines elektronenanziehenden Substituenten in 7-Stellung ein Wirkungszuwachs erzielt werden.

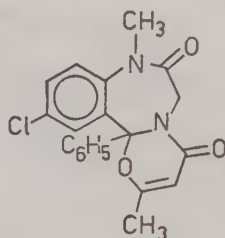
In neuerer Zeit wurden besonders Benzodiazepine bearbeitet, deren Siebenring mit einem weiteren Heterocyclus kondensiert ist⁷⁾. Unter den 1,4-Benzodiazepinen besitzen die Triazolo-⁸⁾, Oxazolo-⁹⁻¹¹⁾ und Oxazino-benzodiazepine¹²⁾ 5, 6 und 7 ausgeprägt psychotrope Eigenschaften. Offensichtlich übertreffen einige dieser Verbindungen das Valium^R in seiner Wirkung und sind weniger toxisch^{13) 14)}.



5

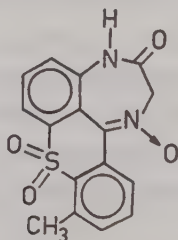


6



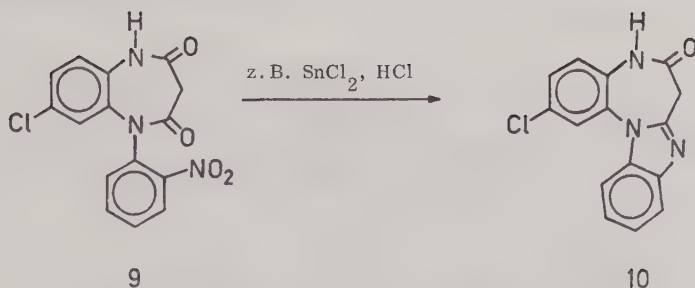
7

Die Kombination eines 1-Thiobenzopyrans mit einem 1,4-Benzodiazepin¹⁵⁾, wie z.B. 8, erwies sich ebenfalls als Stoffgruppe mit psychotroper Wirkung¹⁶⁾.

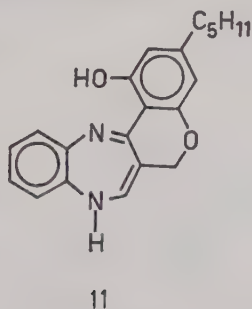


8

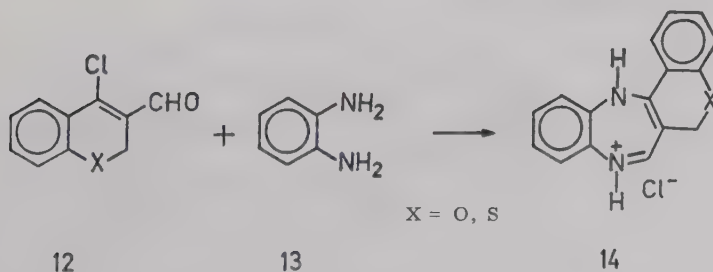
Ebenso wurden 1,5-Benzodiazepine mit Heterocyclen kondensiert⁷⁾. Das von Bauer und Mitarbeitern¹⁷⁾ aus dem Benzodiazepindion 9 hergestellte Benzimidazolo-1,5-benzodiazepinon 10 soll antikonvulsive Eigenschaften besitzen.



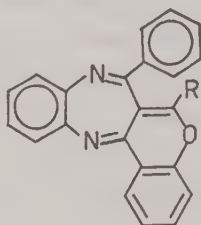
Im Zusammenhang mit Arbeiten über die Wirkungsweise von psychotropen Inhaltsstoffen aus *Cannabis sativa* wurden von Greb, Bieniek und Korte¹⁸⁾ Heteroanaloge dieser Verbindungen hergestellt, so u. a. das Benzopyrano-benzodiazepin 11.



Weißenfels und Mitarbeiter¹⁹⁾ konnten aus 4-Chlor-3-formylchromen bzw. -thiochromen (12) mit *o*-Phenylendiamin (13) in salzsaurem Milieu die Salze der Benzodiazepine 14 gewinnen.



Eiden und Héja²⁰⁾ stellten die Benzopyranobenzodiazepine 15a und b her, die im Tierversuch analgetische Wirkung zeigten.

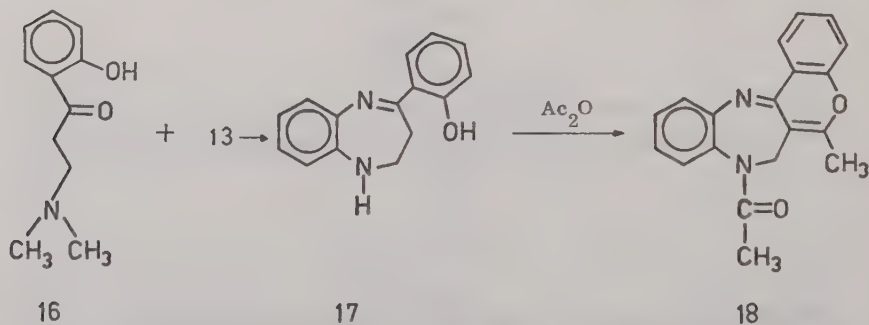


a) $R = H$

b) $R = CH_3$

15

Verbindungen dieses Typs wurden auch von Thomas und Curtze²¹⁾ synthetisiert. Dabei wurde die Mannichbase 16 mit o-Phenylendiamin zum Benzodiazepin 17 umgesetzt. Beim Versuch, die Hydroxylgruppe zu acylieren, erfolgte Ringschluss zum Benzopyran 18.

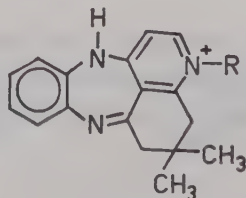


16

17

18

Die in diesem Zusammenhang erwähnenswerten, von Rautenfeld²²⁾ dargestellten hydrierten Chinolinobenzodiazepine 19a und b zeigten neuroleptische Eigenschaften und waren antihistamin wirksam.



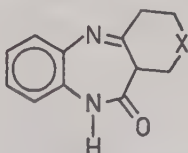
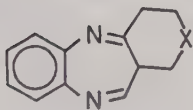
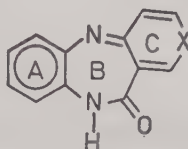
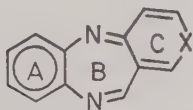
a) $R = (CH_2)_2 - N(CH_3)_2$

b) $R = \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} Cl$

19

2. Problemstellung

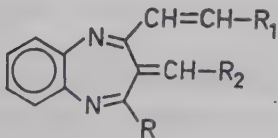
Im Rahmen der Untersuchungen an Pyrano-diazepinen, die - wie bereits erwähnt - physiologische Wirkungen zeigen, erschien es interessant, Pyrano- bzw. Thiopyrano-1,5-benzodiazepine und -benzodiazepinone des folgenden Typs zu synthetisieren und auf psychotrope Wirkungen zu testen.



X = O, S

3. Darstellung substituierter 1,5-Benzodiazepine

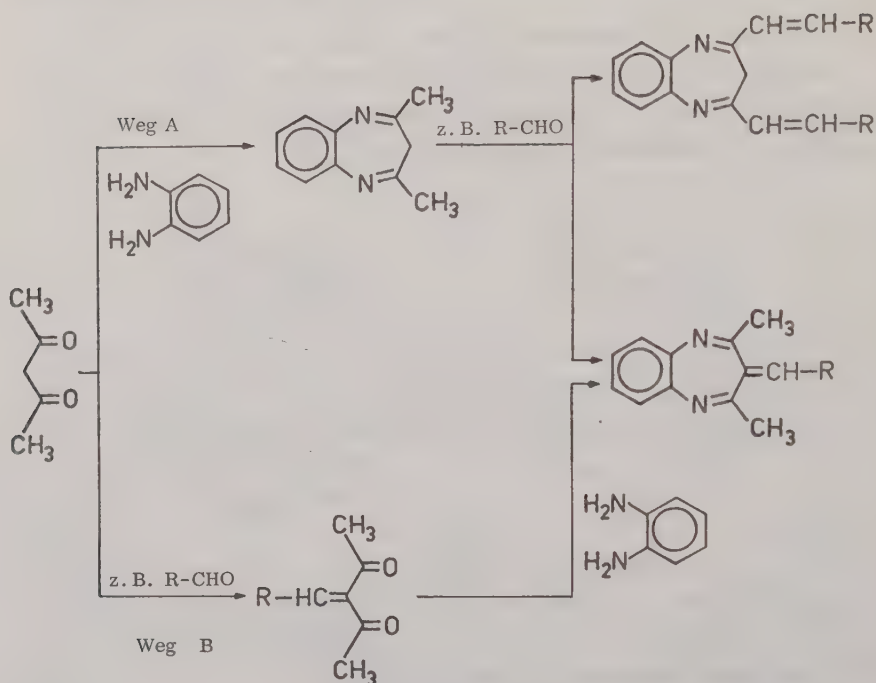
Zur Darstellung von Pyrano- bzw. Thiopyrano-1,5-benzodiazepinen erschien es erfolgversprechend, zunächst die Hydroxymethylen-, Enamin- oder Yliden-1,5-benzodiazepine 20a - d zu synthetisieren, um anschließend einen Pyranringschluss durchführen zu können ^(20) 23-25).



20

- a) $R_1 =$ $R_2 = \text{OH}$
- b) $R_1 = \text{OH}$ $R_2 = \text{N(R)}_2$
- c) $R_1 =$ $R_2 = \text{N(R)}_2$
- d) $R_1 = \text{Ph}$ $R_2 = \text{OH}$
- e) $R_1 =$ $R_2 = \text{Ph}$

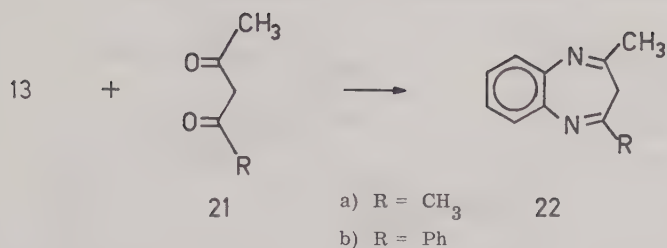
Zur Synthese von Verbindungen des Typs 20 sind folgende Wege denkbar:



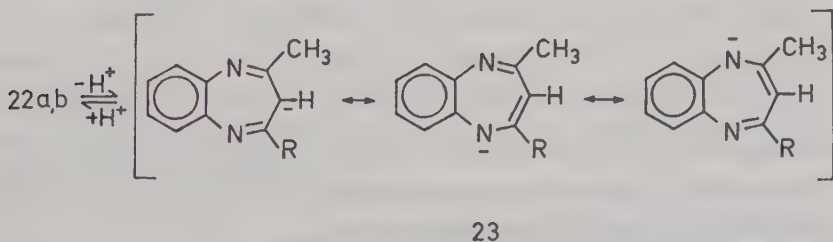
Nach Weg A wird o-Phenylendiamin zuerst mit β -Diketonen zu 1,5-Benzodiazepinen kondensiert, die dann mit elektrophilen Reagenzien (z. B. Ameisensäurederivate oder Aldehyde) umgesetzt werden. Nach Weg B lässt man β -Diketone vor der Kondensation mit o-Phenylendiamin mit den genannten elektrophilen Reagenzien reagieren.

3.1 Reaktion von 1,5-Benzodiazepinen mit elektrophilen Reagenzien (Weg A)

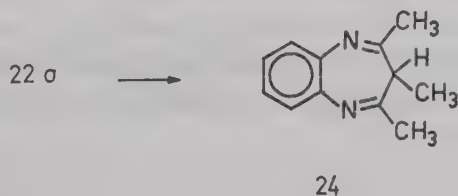
Die 1,5-Benzodiazepine 22a und b lassen sich nach bekannten Methoden²⁶⁾ in guten Ausbeuten aus o-Phenylendiamin (13) und Acetylaceton 21a bzw. Benzoyl-aceton 21b darstellen.



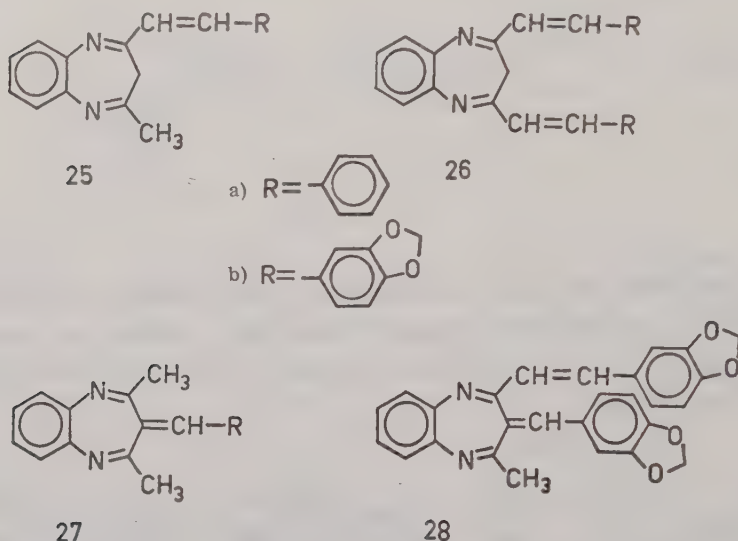
1,5-Benzodiazepine sollten auf Grund der relativ hohen Elektronegativität des Stickstoffs und der Mesomeriestabilisierung des Anions (23) in 3-Stellung eine acide CH₂-Gruppe besitzen; ebenso sollte eine Methylgruppe in 2- bzw. 4-Stellung elektrophil angreifbar sein.



Diese Vorstellungen wurden von Barltrop und Mitarbeitern²⁷⁾ experimentell bestätigt: Durch Reaktion von 2,4-Dimethyl-1,5-benzodiazepin 22a mit Natriumamid und Methyljodid in flüssigem Ammoniak entstand 2,3,4-Trimethyl-1,5-benzodiazepin 24.



3.1.1 Durch Umsetzung von 22a mit Benzaldehyd in alkalischem Milieu erhielten die amerikanischen Autoren das 2-Styryl-4-methyl-1,5-benzodiazepin 26a. Die Darstellung des Benzylidenderivats 27a gelang jedoch nicht.



Beim Austausch von Benzaldehyd gegen Piperonal soll nach Barltrop und Mitarbeitern jedoch vor allem das 3-Piperonylidenderivat 27b entstehen und daneben nur in geringer Menge das Dipiperonylidenderivat 28.

Beim Nacharbeiten der Barltrop'schen Vorschrift erhielt ich tatsächlich zwei Verbindungen, deren Schmelzpunkte mit den angegebenen Daten übereinstimmten. Die Spektren zeigten jedoch, daß - wie bei der Umsetzung mit Benzaldehyd - aus 22a die Mono- und Distyrylverbindungen 25b und 26b entstanden waren.

Das NMR-Spektrum zeigt Signale bei $\delta = 2,33$ ppm (s, CH_3), $3,03$ (s, CH_2), $6,03$ (s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), $6,76-7,63$ ppm (m, $7\text{H}_{\text{arom.}}$ und $2\text{H}_{\text{olefin.}}$). Im NMR-Spektrum von 26b (in DMSO- d_6 bei 170°C.) tritt die Methylengruppe als Dublett bei $2,73$ ppm auf. Ein Methylgruppensignal, das im Spektrum von 22a bei $2,35$ ppm erscheint, fehlt hier.

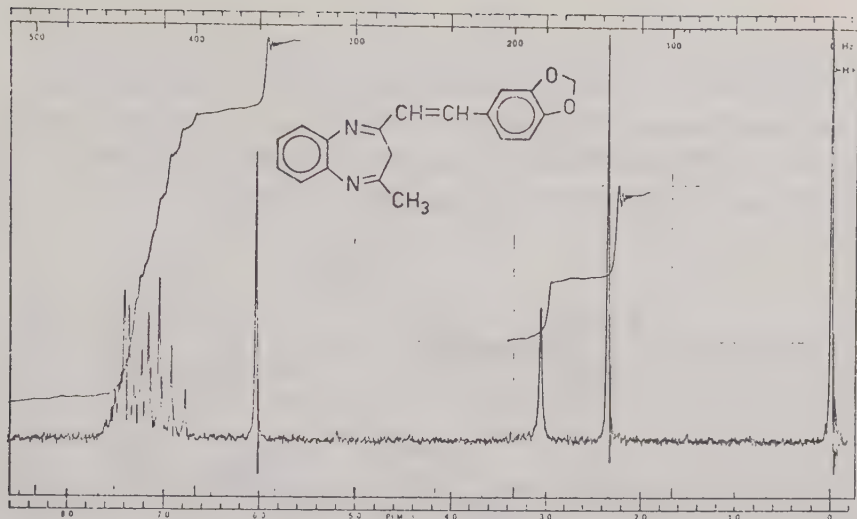
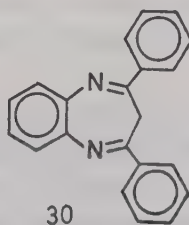
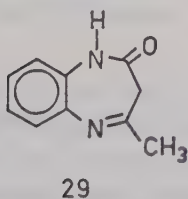
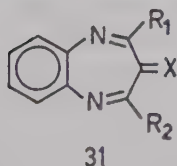


Abb. 1 : NMR-Spektrum von 25b in CDCl_3

Auch andere Untersuchungsergebnisse²⁸⁾ weisen darauf hin, daß eine elektrophile Substitution in 3-Stellung nur ausnahmsweise eintritt: Während sich das im Vergleich zu 22a und b besser aktivierte 4-Methylbenzodiazepinon 29 mit Benzaldehyd ausschließlich an der Methylgruppe umsetzt, zeigt das 2,4-Diphenylbenzodiazepin 30 mit Benzaldehyd keine Reaktion.

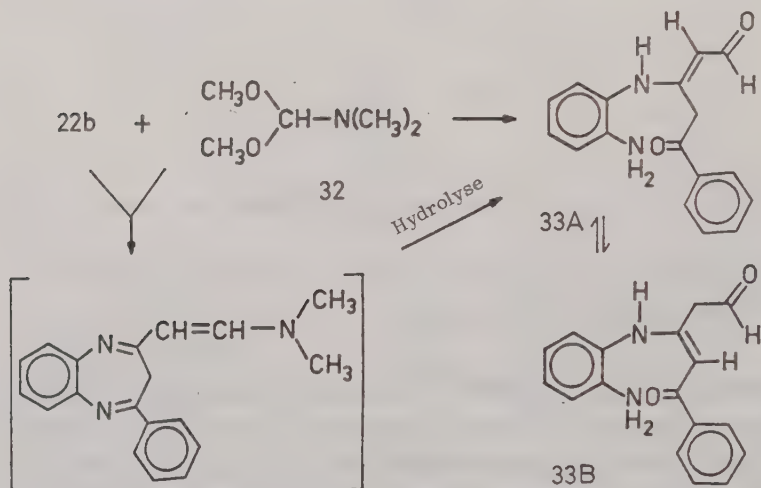


Reaktionen, die zu Verbindungen des Typs 31 führen, sind bisher nur in wenigen Fällen (nach Weg A bzw. B) gelungen, z.B. 31a - d.



- | | |
|--|---|
| a) X = NOH | $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ ²⁷⁾ |
| b) X = N-NH- ϕ -NO ₂ | $R_1 = R_2 = \text{Ph}$ ²⁷⁾ |
| c) X = C(Ph) ₂ | $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ ²⁸⁾ |
| d) X = CH-N(CH ₃) ₂ | $R_1 = \text{Ph}$ |
| | $R_2 = 2\text{-Hydroxyphenyl}$ ²⁰⁾ |

3.1.2 Da der Dimethylaminomethylenrest auch für meinen Synthesep lan interessant war, setzte ich nach dem Verfahren von Eiden und Héja²⁰⁾ Verbindung 22b mit Dimethylformamid-dimethylacetal 32 um²⁹⁻³¹⁾. Aus dem Reaktionsgemisch konnte ich mit Hilfe der Säulenchromatographie eine Substanz isolieren, bei der es sich jedoch offensichtlich nicht um das erwartete Produkt handelte:



Im IR-Spektrum weisen drei scharfe Banden im Bereich von 3450 bis 3240 cm^{-1} auf primäre und sekundäre NH-Banden hin; eine scharfe Carbonylbande liegt bei 1640 cm^{-1} .

Im Kernresonanzspektrum ist neben einem Singulett, hervorgerufen durch eine Methylengruppe ($2,66 \text{ ppm}$), eine primäre aromatische Aminogruppe ($3,90 \text{ ppm}$) zu erkennen (D_2O -Austausch). Die genannten Daten sprechen für eine Hydrolyse der C=N-Doppelbindung im Benzodiazepinring. Da im NMR-Spektrum das Methylgruppensignal fehlt (im Spektrum der Ausgangsverbindung bei $2,30 \text{ ppm}$), muß die Reaktion an der Methylgruppe in 2-Stellung erfolgt sein. Auch hier muß eine Hydrolyse der Dimethylaminomethylengruppe zum Aldehyd angenommen werden, da im NMR-Spektrum kein $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Signal auftaucht, wohl aber ein Signal bei $9,20 \text{ ppm}$, das durch das aldehydische Proton verursacht wird.

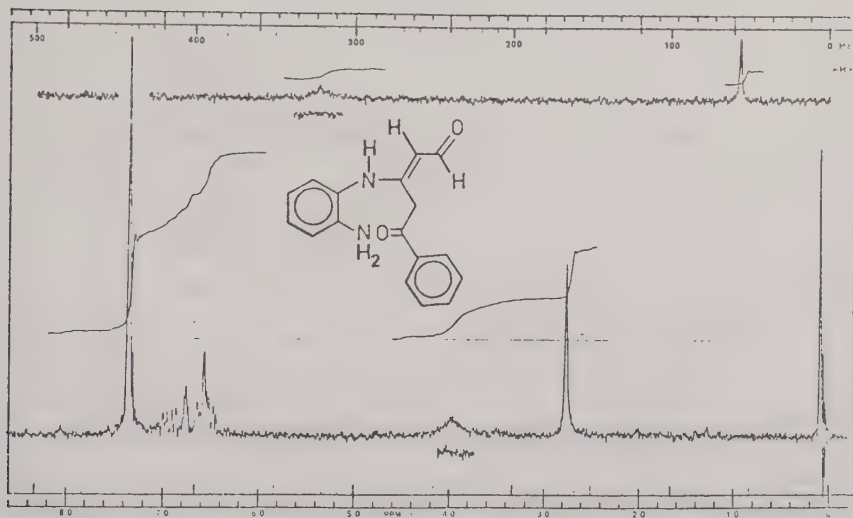


Abb. 2 : NMR-Spektrum von 33 in CDCl₃

Die Struktur der Verbindung lässt sich demnach durch die Formeln 33 A bzw. B wiedergeben, was auch durch das Massenspektrum (Molekülpeak $M^+ = m/e$ 280) sowie die übrigen NMR-Daten bestätigt wird: 6,40 - 7,10 ppm (m, 4H des o-Phenylendiamin aromaten und 1 Vinylproton), 7,27 ppm (s, 5H des Phenylrestes), 13,63 ppm (s, NH breit).

3.2 Kondensation von o-Phenylendiamin mit substituierten β -Diketonen (Weg B)

Da somit auf diesem Weg in 3-Stellung substituierte 1,5-Benzodiazepine nicht zugänglich waren, versuchte ich, das zur Darstellung des Benzodiazepins benötigte β -Diketon zu substituieren, um es dann im zweiten Schritt mit o-Phenylendiamin zu kondensieren (Weg B).

3.2.1 Dazu setzte ich Benzoylacetone 21b mit Dimethylformamiddimethylacetal (32) um und erhielt das 2-Benzoyl-1-dimethylamino-1-buten-3-on (34).

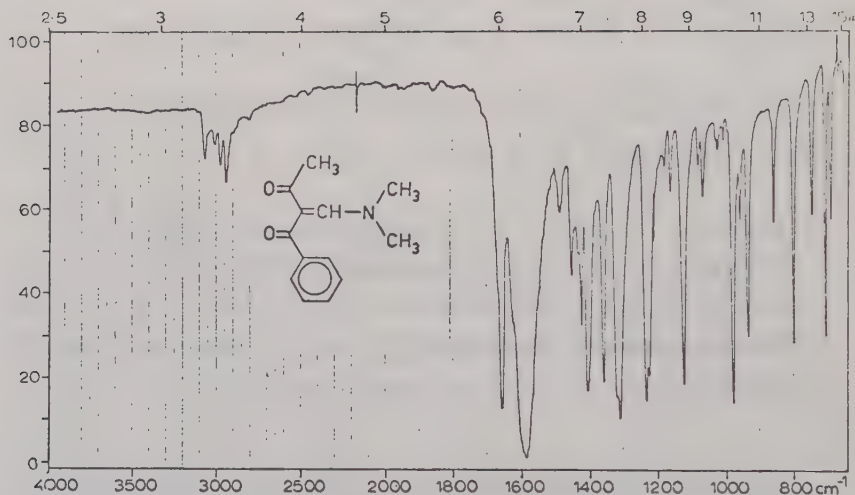


Abb. 3 : IR-Spektrum von 34

Das IR-Spektrum der Verbindung 34 zeigt bei 1650 cm^{-1} eine Carbonylbande (Benzoylaceton hat im IR-Spektrum eine breite Bande bei 1600 cm^{-1}).

Im NMR-Spektrum erkennt man neben einem Singulett bei $2,02\text{ ppm}$ (CH_3) ein weiteres Singulett bei $2,92\text{ ppm}$ ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); ein Methylenprotonensignal fehlt.

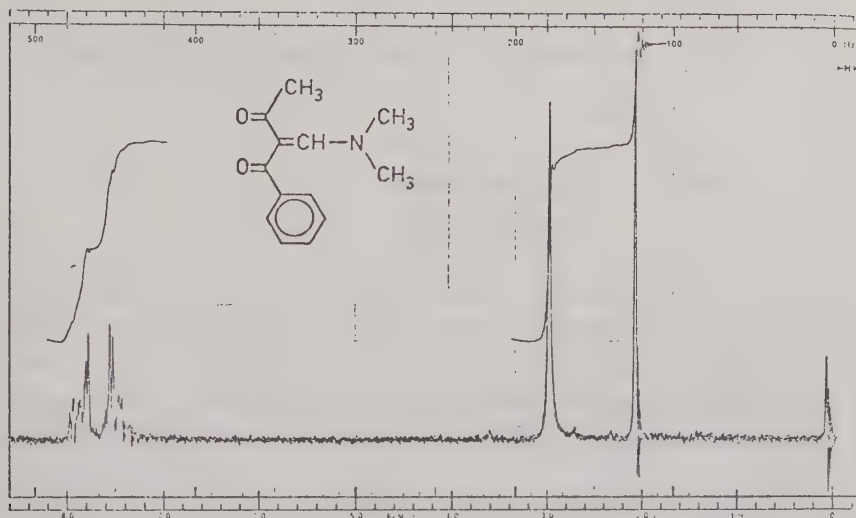
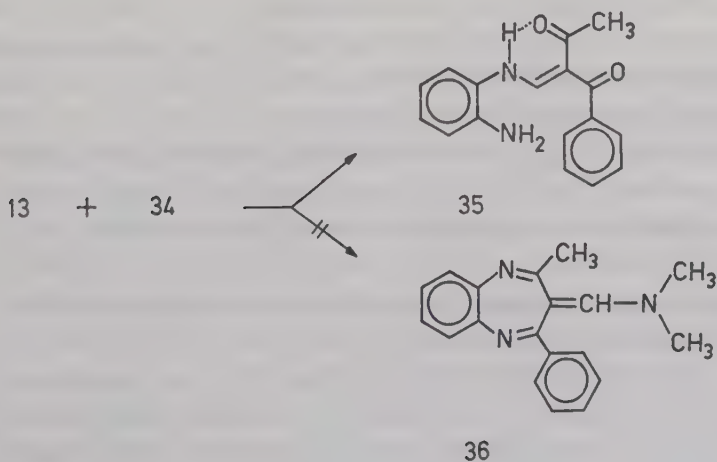


Abb. 4 : NMR-Spektrum von 34 in CDCl_3

Ich setzte nun 34 mit einer äquimolaren Menge o-Phenylendiamin in siedendem Benzol um und konnte ein gelbes, kristallines Produkt isolieren, dessen Spektren mit der Formel 35 übereinstimmen.



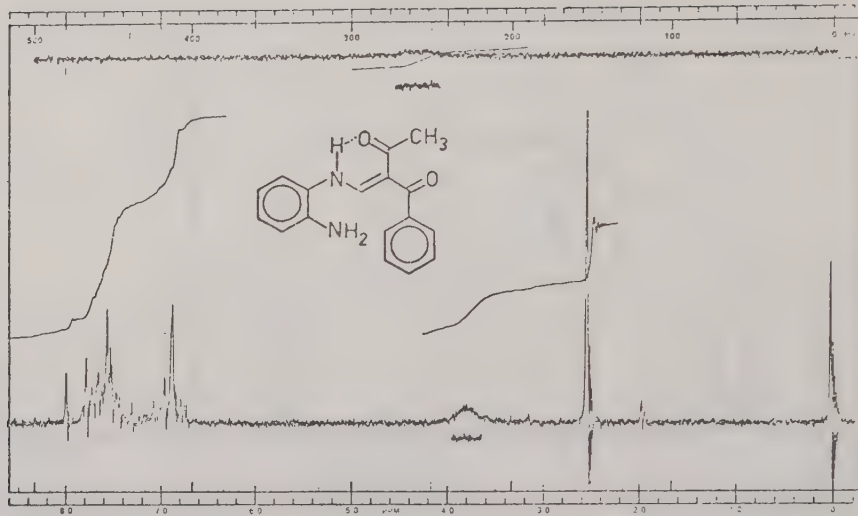
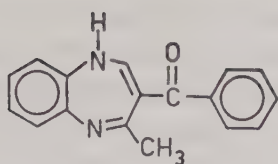


Abb. 5 : NMR-Spektrum von 35 in CDCl_3

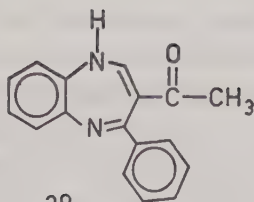
Im NMR-Spektrum ist die Methylgruppe durch ein Singulett bei 2,53 ppm wiedergegeben, die bei 3,78 ppm liegende breite Bande ist durch die NH_2 -Gruppe (D_2O -Austausch) hervorgerufen; die aromatischen Signale sind in zwei Multipletts bei 6,70 - 7,16 ppm (o-Phenylendiamin) sowie bei 7,33 - 8,00 ppm (Benzoylrest) gegliedert. Bei 7,88 ppm erscheint das Methingruppensignal als Dublett, verursacht durch Kopplung mit dem benachbarten Aminproton ($J_{\text{AX}} = 13 \text{ Hz}$), das seinerseits als Dublett bei 12,63 ppm auftritt; nach Zugabe von D_2O verschwindet das NH-Signal und das Dublett bei 7,88 ppm wird zum Singulett.

Eine Kondensation zu 36 hatte demnach nicht stattgefunden, sondern lediglich ein Amin austausch. Vereinigt man konzentrierte methanolische Lösungen von o-Phenylendiamin (13) und 34, so fällt 35 nach einiger Zeit bereits in der Kälte aus.

Sämtliche Versuche, Verbindung 35 zu einem 2,3-substituierten Benzodiazepin (37 oder 38) zu cyclisieren, mißlangen.

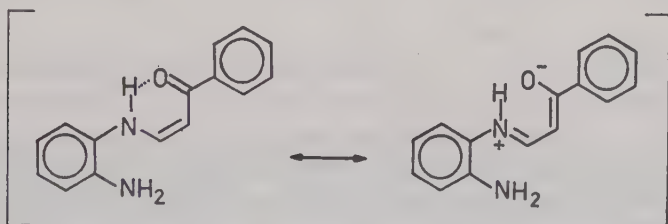


37



38

Von ähnlichen Schwierigkeiten berichten auch Ried und Stahlhofen³²⁾, die versucht hatten, aus Verbindung 39 A ein Benzodiazepin herzustellen und ebenfalls ohne Erfolg blieben. Als Begründung wurde die durch den Phenylrest verringerte Carbonylaktivität angegeben. An anderer Stelle³³⁾ wird die vinyloge Säureamid- bzw. Merocyaninstruktur 39 B für das Nichtzustandekommen des Ringschlusses verantwortlich gemacht.



39A

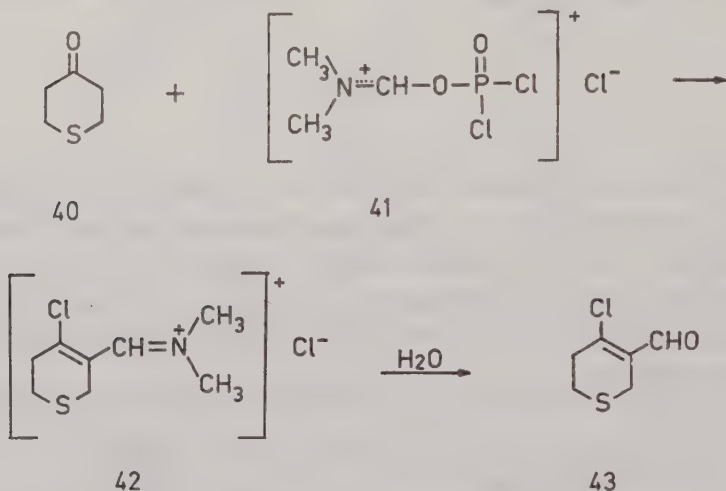
39B

3.2.2 Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Thiopyranobenzodiazepinen besteht darin, die Synthese des Pyranrings C (s.S. 13) vorzuziehen und anschließend eine Kondensation mit o-Phenylendiamin zu versuchen.

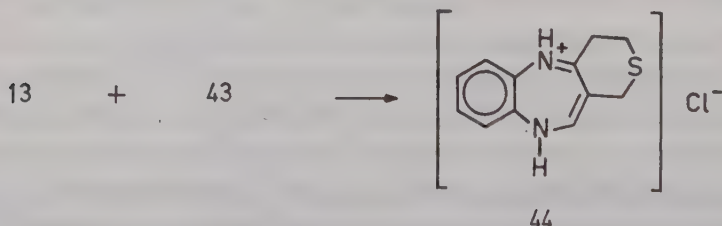
Mit dieser Methode war es Weißenfels und Mitarbeitern^{33) 34) 19)} gelungen, α -Formyl- bzw. Hydroxymethylderivate cyclischer Ketone sowie cyclische β -Chlorvinylaldehyde mit o-Phenylendiamin unter saurer Katalyse zu kondensieren und die entsprechenden Salze zu isolieren. Derartige Benzodiazepiniumsalze sind oft hydrolyseempfindlicher als die bekannten 2,4-substituierten Verbindungen^{26) 35) 36)} und es gelang meist nicht, die Basen aus den Salzen in Freiheit zu setzen.

Da Chlorvinylaldehyde gegenüber o-Phenylendiamin reaktionsfähiger sind als Hydroxymethylenketone, versuchte ich zunächst, die Synthese des 4-Chlor-3-formylthiopyren-(3) (43) aus Tetrahydrothiopyran-4-on (40)³⁷⁾ und Vilsmeier-Reagenz

Da Chlorvinylaldehyde gegenüber o-Phenylendiamin reaktionsfähiger sind als Hydroxymethylenketone, versuchte ich zunächst die Synthese 4-Chlor-3-formyl-thiopyrans 43 aus Tetrahydrothiopyran-4-on (40)³⁷⁾ und Vilsmeier-Reagenz 41^{38) 39)}.

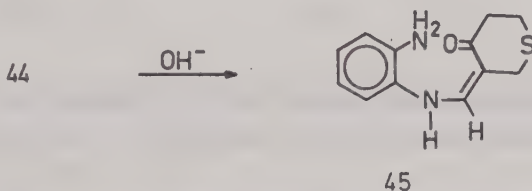


Die aus dem Salz 42 durch Hydrolyse gewonnene Verbindung entsprach den analytischen Daten und Spektren zufolge der Formel 43. Es handelte sich um eine destillierbare Flüssigkeit von stechendem Geruch, die sich nach einiger Zeit unter HCl-Entwicklung und Verharzung rasch zersetzte. Bei der Umsetzung von 43 mit o-Phenylendiamin in methanolischer Salzsäure¹⁹⁾ entstand ein tiefviolett gefärbtes Salz 44.



Die Verbindung ließ sich trotz mehrmaligen Umkristallisierens nicht sauber gewinnen und war außerordentlich hydrolyseempfindlich. Beim Versetzen einer alkoh-

lischen Lösung mit wenig Wasser trat eine schnelle Entfärbung ein. Diese Reaktion ist möglicherweise auf eine Umlagerung zum entsprechenden Benzimidazol-Derivat zurückzuführen⁵¹⁾. Diese für Benzodiazepiniumsalze typische violette Farbe, die Entfärbungsreaktion sowie das Fehlen einer Carbonylbande im IR-Spektrum weisen neben dem Molekülpeak im Massenspektrum (M^+ 216 m/e) darauf hin, daß es sich bei der Verbindung weder um ein Benzimidazol noch um das Salz des hydrolysierten Produkts 45 handeln kann. Das Hydrolyseprodukt, das beim Versetzen des Salzes 44 mit wässrigem Alkali entstand, konnte säulenchromatographisch gereinigt werden. Unter Spaltung einer C=N-Bindung entstand ein Produkt, dem sich die Formel 45 zuordnen lässt.



Das olefinische Proton tritt im NMR-Spektrum im aromatischen Bereich bei 7,21 ppm als Dublett ($J_{AX} = 12$ Hz) auf, da es mit dem benachbarten Aminproton koppelt; nach Austausch mit D_2O verschwindet neben dem NH-Signal auch das Dublett und wird zum Singulett. Zusätzlich spricht das Fehlen eines aldehydischen Protons dafür, daß sich die Hydrolyse in der angegeben Weise vollzogen hat.

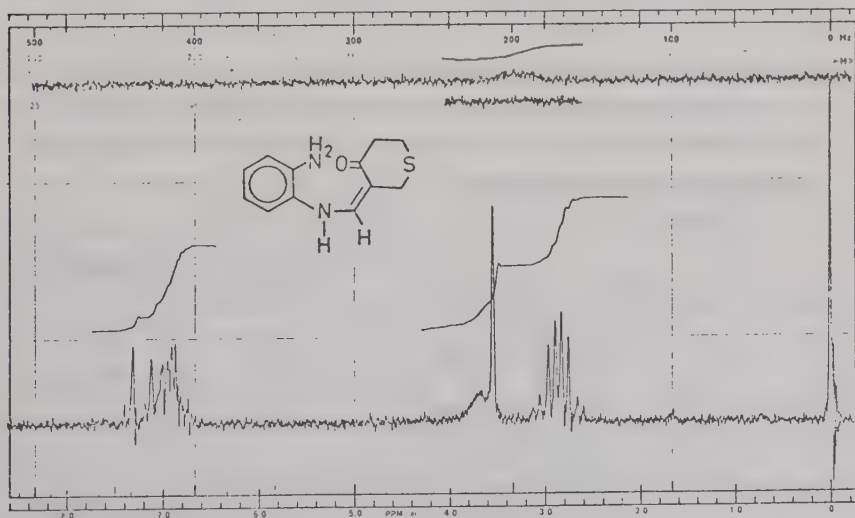
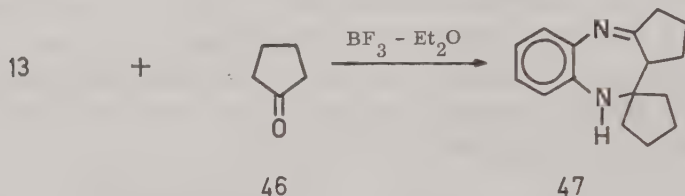


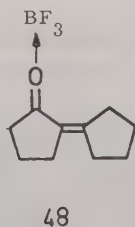
Abb. 3 : NMR-Spektrum von 45 in $CDCl_3$

3.3 Kondensation von o-Phenylendiamin mit Ketonen

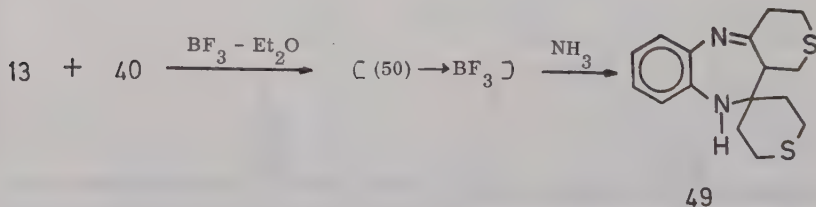
Nach einer neueren Methode⁴⁰⁾ lassen sich 2,3-Dihydro-1,5-benzodiazepine aus o-Phenylendiamin (13) und Ketonen in einem Schritt darstellen, wenn man Bortrifluorid-Ätherat als Katalysator einsetzt, z. B.



Es wird angenommen, daß die Reaktion über die Zwischenstufe des Cyclopentyliden-cyclopentanon-Bortrifluoridaddukts 48 abläuft.



In Anlehnung an dieses Verfahrensetzteich Tetrahydrothiopyranon³⁷⁾ (40) mit o-Phenylendiamin um. Aus dem zunächst entstandenen kristallinen Bortrifluoridaddukt konnte durch Einleiten von Ammoniak in eine benzolische Suspension das Spiranderivat 49 gewonnen werden.



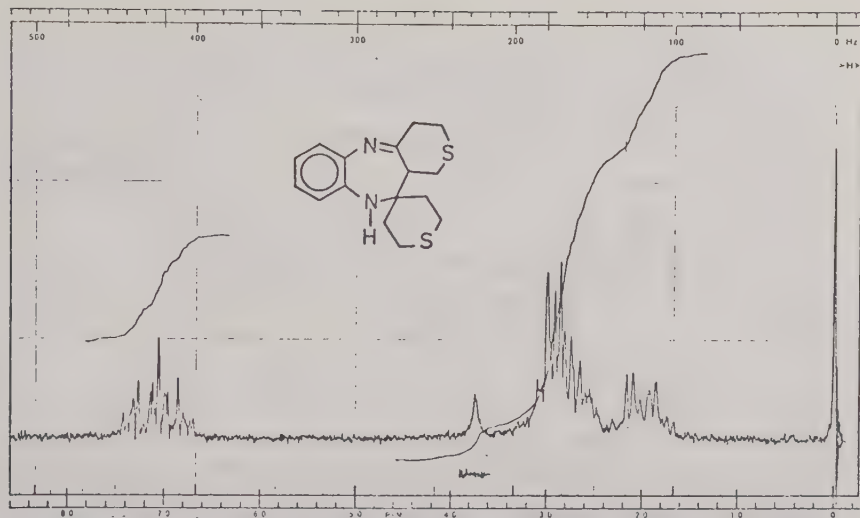
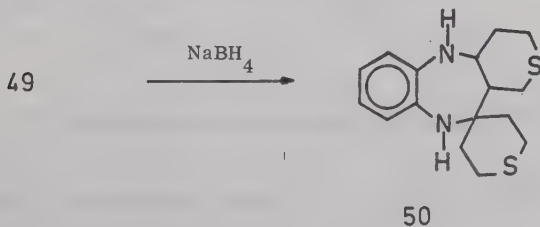


Abb. 7 : NMR-Spektrum von 49 in CDCl_3

Das NMR-Spektrum stimmt mit der Formulierung 49 überein: Die dem Schwefel nicht benachbarten vier Protonen des Spiranrings ergeben ein Multipllett zwischen 1,63 und 2,33 ppm. Die übrigen Protonen sind zu tieferem Feld verschoben und als breites Multipllett von 2,40 bis 3,40 ppm sichtbar. Das NH-Proton ist durch ein Signal bei 3,73 ppm (D_2O -Austausch) wiedergegeben. Die aromatischen Protonen liegen als Multipllett im Bereich zwischen 6,70 und 7,46 ppm.

Das IR-Spektrum (Abb. S. 28) zeigt eine NH-Valenzschwingung bei 3375 cm^{-1} und eine C=N-Valenzschwingung bei 1640 cm^{-1} ; eine Carbonylbande fehlt.

Die Reduktion mit Natriumborhydrid⁴¹⁾ ist als weiterer Strukturbeweis zu werten: Verbindung 49 wurde unter Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff zum Tetrahydro-1,5-benzodiazepin 50 reduziert.



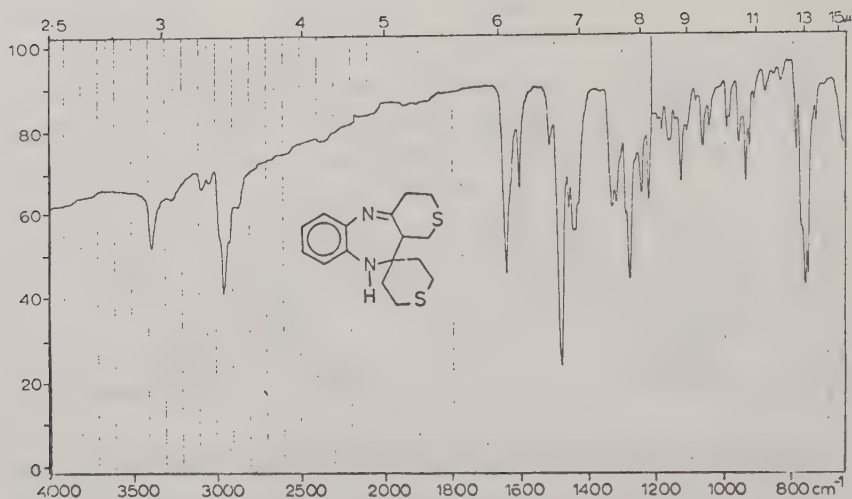
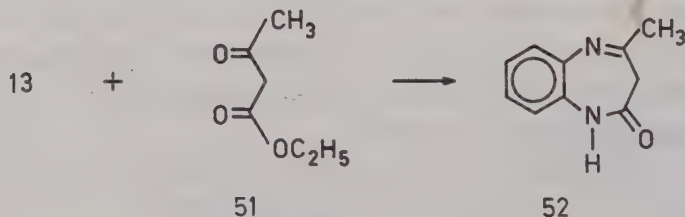


Abb. 8 : IR-Spektrum von 49

4. Darstellung substituierter 1,5-Benzodiazepinone

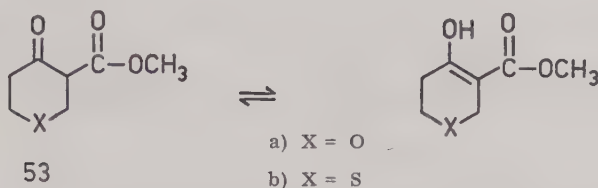
Die Darstellung von 1,5-Benzodiazepinonen gelingt nach bekannten Verfahren durch Kondensation von β -Ketoestern mit o-Phenylendiamin unter neutralen und basischen Bedingungen^{42) 43)}.



4.1 Kondensation von o-Phenylendiamin mit cyclischen β -Ketoestern

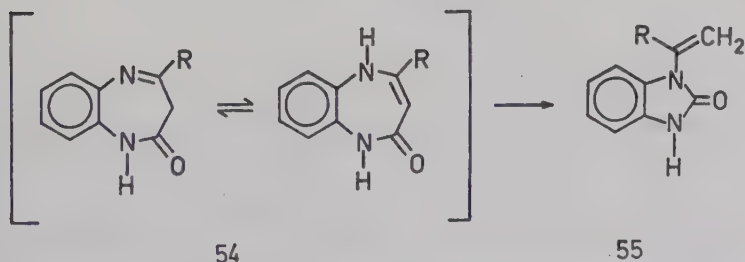
Analog können aus cyclischen β -Ketoestern 2,3-cyclisch substituierte 1,5-Benzo-

diazepinone hergestellt werden⁴³⁻⁴⁵⁾. Da der zur Synthese des Pyranrings C (s. S. 13) benötigte Tetrahydro-1-pyran-4-on-3-carbonsäureester 53a in der Literatur nicht beschrieben war, stellte ich zunächst das entsprechende Thiopyran-derivat 53b her.

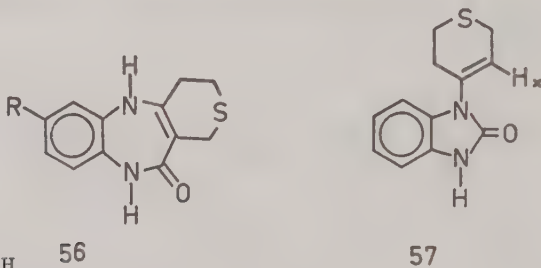


Dazu wurde Acrylsäuremethylester mit Schwefelwasserstoff zu Di-(β -methoxycarbonyläthyl)sulfid⁴⁶⁾ umgesetzt, das in einer anschließenden Dieckmann-Kondensation³⁷⁾ den Tetrahydro-1-thiopyran-4-on-3-carbonsäuremethylester (53b) lieferte, der vorwiegend in der Enolform⁴⁷⁾ vorliegt (NMR-Spektrum in CDCl_3 : 12,45 ppm (s, OH, D_2O -Austausch)).

4.1.1 Es ist bekannt, daß bei der Darstellung von Benzodiazepinonen aus β -Ketoestern und Diaminen Nebenprodukte entstehen: Diese hat man als Benzimidazolone identifiziert. Über den genauen Mechanismus der Umlagerungsreaktion (54 $\rightarrow$ 55) besteht bis heute keine Klarheit^{42-44) 48) 49)}. Es wurde u. a. beobachtet⁴⁸⁾, daß bei Verlängerung der Reaktionszeit in siedendem Xylol der Anteil an Benzimidazolone auf Kosten des Benzodiazepinon-Anteils steigt und daß einige Benzodiazepinone beim trockenen Erhitzen in Benzimidazolone übergehen können.



Dieselben Beobachtungen machte ich bei dem Versuch, das Benzodiazepinon 56a aus äquimolaren Anteilen o-Phenylendiamin und Thiopyranon 53b in siedendem Xylol darzustellen.



b) R = NO₂

Es entstand ein kristallines, farbloses Produkt, das im Massenspektrum einen Molekülpeak M^+ 232 m/e zeigte, der auf eine Kondensation unter Wasser- und Alkoholabspaltung schließen ließ. Die Frage war nun, ob sich 56a oder 57 gebildet hatte. Ein erster Hinweis auf eine Benzimidazolbildung wird im Massenspektrum durch das Bruchstück m/e 98 gegeben, das einer Abspaltung des Thiopyranrings entspricht. Auch die übrigen Spektren sprechen für die Bildung von 57. Besonders charakteristisch ist das durch das Vinylproton H_x verursachte Multi-plett bei 6,06 ppm im NMR-Spektrum.

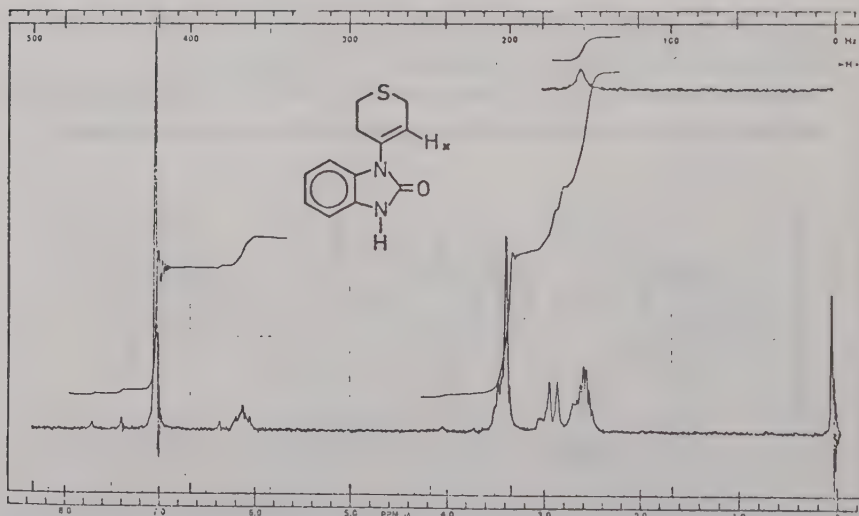


Abb. 9 : NMR-Spektrum von 57 in DMSO-d₆

4.1.2 Da bei der Umsetzung ausschließlich das Produkt 57 entstanden war, wählte ich mildere Kondensationsbedingungen; ich erhitze äquimolare Mengen der Ausgangsverbindungen mehrere Stunden bei 90° C in wenig Diphenyläther. Das Reaktionsprodukt zeigte jedoch im NMR-Spektrum noch die Estermethylobande bei 3,73 ppm; es hatte demnach nur die Ketogruppe reagiert und 58a war entstanden.

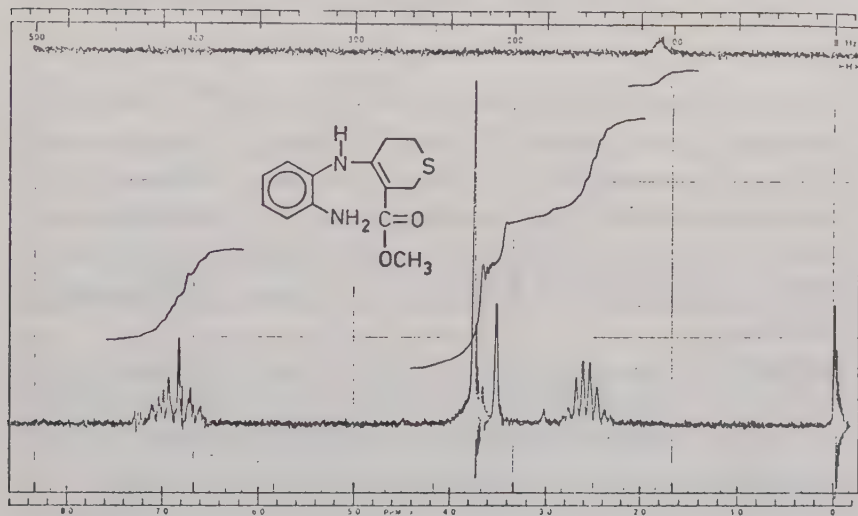
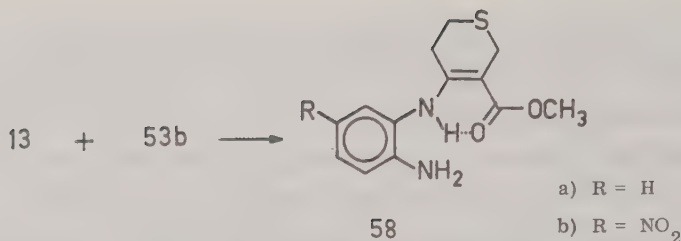


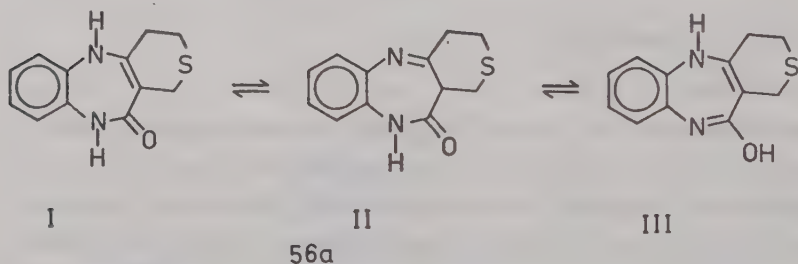
Abb. 10 : NMR-Spektrum von 58a in CDCl_3

Die beiden vicinalen CH_2 -Gruppen sind durch ein symmetrisches A_2B_2 -Multipllett (vgl. Abb. 13) bei 2,30 bis 2,80 ppm wiedergegeben; bei 3,50 ppm liegt ein Singulett für die zweite, dem Schwefel benachbarte CH_2 -Gruppe. Die breite Bande bei 3,60 bis 4,00 ppm ist der NH_2 -Gruppe zuzuordnen. Die Signale der aromatischen Protonen sind zwischen 6,55 und 7,30 sichtbar. Die Lage der Enamin-NH-bande bei sehr tiefem Feld (10,17 ppm) spricht für eine Wasserstoffbrücke zur Estercarbonylgruppe.



Die weitere Reaktion von 58a mit Natriumäthanolat in Äthanol⁴⁴⁾ lieferte nun das gewünschte 1,2,4,4a-Tetrahydro [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin-5-on (56a) in guten Ausbeuten; häufig konnte ich nach dieser Umsetzung im Chromatogramm noch geringe Mengen an Benzimidazol 57 als Nebenprodukt beobachten. Die farblose, kristalline Verbindung bildet schwach gelb gefärbte Lösungen (DMF, Dioxan, DMSO), die sich zum Teil beim längeren Stehen noch stärker gelb färben.

Ähnliche Beobachtungen machten Israel und Jones⁵⁰⁾, die das tautomere Verhalten des Pyrido-1,5-benzodiazepinons untersuchten. Gestützt auf die Aussagen von UV- und NMR-Spektren formulierten sie drei verschiedenen Tautomere. In Analogie dazu ergeben sich für Verbindung 56a folgende tautomeren Formen:



Tatsächlich konnte ich eine zeitabhängige Veränderung des NMR-Spektrums beobachten. Unmittelbar nach dem Lösen der Substanz ergab sich folgendes Spektrum, das mit der Formel II übereinstimmt: δ = 2,60 bis 3,63 (m, 7H), 6,86 bis 7,46 (m, 4H_{arom.}), 10,46 ppm (Amid-NH, D₂O-Austausch).

Nach 24 Stunden wurde die Lösung erneut gemessen. Das Spektrum lässt sich gut als ein Gleichgewicht zwischen II und III interpretieren, wobei die Konzentration

an III überwiegt: 7,65 (s, Enamin-NH), 8,81 (s, Enol-OH), 10,53 ppm (Amid-NH). Diese Signale verschwinden nach D_2O -Zugabe.

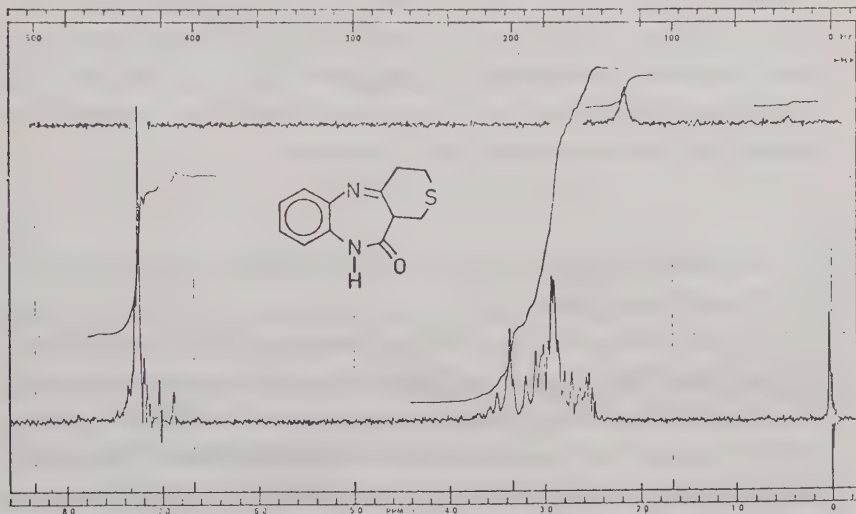


Abb. 11 : NMR-Spektrum von 56a in DMSO- d_6 sofort gemessen

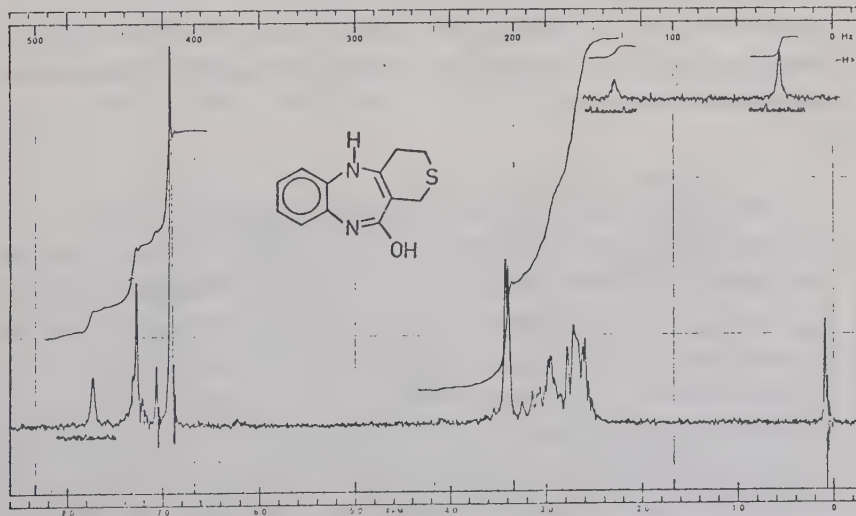
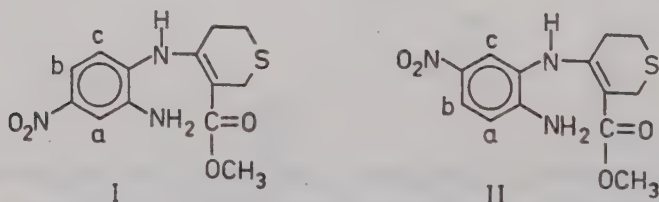


Abb. 12 : NMR-Spektrum von 56a in DMSO- d_6 nach 24-stündigem Stehen

Auch der aromatische Bereich verändert sich unter dem Einfluss der Protonenumlagerung: Der Schwerpunkt ist zu höherem Feld verschoben. Ebenso ist eine Verlagerung der Thiopyranringprotonen zu höherem Feld zu beobachten. Israel und Jones führen diesen Effekt bei den Pyridobenzodiazepinonen auf die weniger abschirmende Wirkung der enolischen Hydroxylgruppe im Vergleich zur Ketogruppe zurück. Durch Dünnschichtchromatographie konnte nachgewiesen werden, daß sich die Verbindung 56a beim Stehen in DMSO nicht zersetzt hatte.

4.2 Darstellung von Derivaten des 1,2,4,4a-Tetrahydro [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin-5-ons

4.2.1 Die Nitroverbindungen 58b und 56b konnten durch Reaktion von 4-Nitro-o-phenylendiamin mit 53b sowie anschließenden Ringschluss mit Natriumäthanolat gewonnen werden. Bei der Bildung von 58b sind prinzipiell die beiden Isomere I und II denkbar. Eine Vorstellung über die bevorzugte Reaktivität einer der beiden Aminogruppen des 4-Nitro-o-phenylendiamin könnte auf Grund der unterschiedlichen Basizitäten gewonnen werden (vgl.: pK_B von p-Nitranilin = 13,00; pK_B von m-Nitranilin = 11,40⁵²⁾). Es ist demnach zu erwarten, daß die der Nitrogruppe metaständige NH_2 -Gruppe mit der Carbonylgruppe des β -Ketoesters reagiert. Zusätzlich lässt das Kernresonanzspektrum eine Aussage über die Stellung der Nitrogruppe in 58b auf Grund der unterschiedlichen chemischen Verschiebung der einzelnen Phenylprotonen zu.



58b

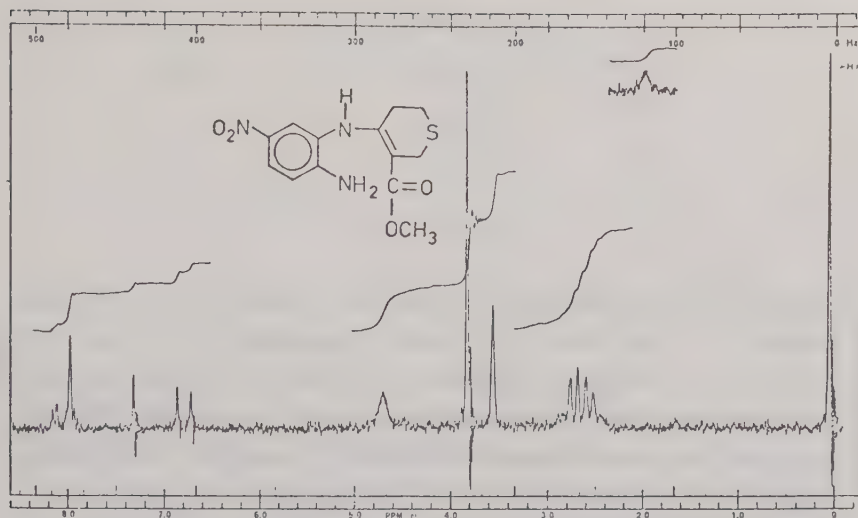
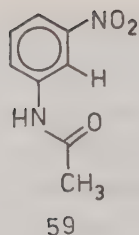


Abb. 13 : NMR-Spektrum von 58b in CDCl_3

$\text{H}_{\text{arom.}}$	Chemische Verschiebung			
	berechnet I	berechnet II	gemessen	Intensität
a	7,45 ppm	6,71 ppm	6,73 ppm	1
b	ca. 8,0 ppm	ca. 8,0 ppm	7,96 ppm	2
c	ca. 8,0 ppm	ca. 8,0 ppm	7,91 ppm	1

Die δ -Werte für die Signale der Protonen b und c lassen sich nur angenähert berechnen (gegen Benzol als Standard = 7,26 ppm), da genaue Daten über den Einfluss des Substituenten NH-R nicht vorliegen. Man kann aber davon ausgehen, daß der elektronenschiebende Effekt des sekundären Amins, das hier als vinyloges Amid vorliegt, herabgesetzt ist. Seine Wirkung auf das o- und p-Proton dürfte daher eher entschirmend sein. Zum Vergleich: Das Proton a der Verbindung 59 erscheint bei 8,60 ppm⁵³⁾, während beim Nitrobenzol die ortho-H-Signale bei 8,10 ppm liegen. Nicht acyliertes m-Nitranilin liefert ein kompliziertes Multiplett zwischen 6,90 und 7,60 ppm. Der Vergleich der berechneten und gemessenen Werte (s. Tabelle) spricht für die Formulierung II.



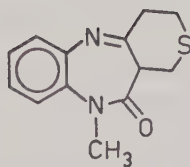
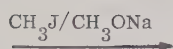
Auch die Kopplungskonstanten sind aufschlußreich: Während Proton IIa nur ortho-koppelt ($J = 8,5$ Hz), ist Proton IIb durch ein Doppeldublett ($J = 8,5$ bzw. $3,0$ Hz, ortho- bzw. meta-Kopplung) repräsentiert. Das Proton IIc als Dublett ($J = 3,0$ Hz, meta-Kopplung) fällt mit dem bei höherem Feld in Resonanz tretenden IIb-Dublett zusammen, was aus der Integration ersichtlich ist. Im Spektrum der Verbindung I müsste Proton a mit einem Signal bei ca. $7,45$ ppm auftreten und dürfte nicht ortho-, sondern nur meta- und para-Kopplungen zeigen.

Daß das bei höchstem Feld erscheinende Resonanzsignal dem Proton a zugeordnet wurde, scheint mir zulässig, da Proton a in ortho-Stellung zu einer NH_2 -Gruppe steht. Selbst, wenn die NH_2 -Gruppe elektronische Einflüsse auf das para-Proton Ib hätte, stünde dieses auch unter dem Einfluss der Nitrogruppe, müßte also im Bereich von $7,50$ ppm auftreten.

Diesen Überlegungen entspricht auch das NMR-Spektrum der Verbindung 56b: Das Dublett für Proton a ist von $6,73$ nach $7,01$ ppm verschoben, da die NH-Gruppe hier mit einer Carbonylgruppe verknüpft ist.

4.2.2 Durch Umsetzen von 56a mit Methyljodid/Natriummethanolat in Benzol erhielt ich die Verbindung 60. In Übereinstimmung mit der Struktur 60 fehlen im IR-Spektrum die NH-Banden. Ebenso sind im NMR-Spektrum (in CDCl_3) keine NH-Signale sichtbar. 60 liegt demnach in der Iminform vor. Daß es sich bei der Verbindung um ein Benzodiazepinon und nicht um ein Benzimidazolone handelt, lässt sich aus den UV-Spektren ablesen^{43) 54)}. Der Kurvenverlauf des UV-Spektrums der Verbindung 57 ist charakteristisch für Benzimidazolone und unterscheidet sich deutlich von den Kurven der Verbindungen 56a und 60, die beinahe gleiche UV-Spektren besitzen.

56a



60

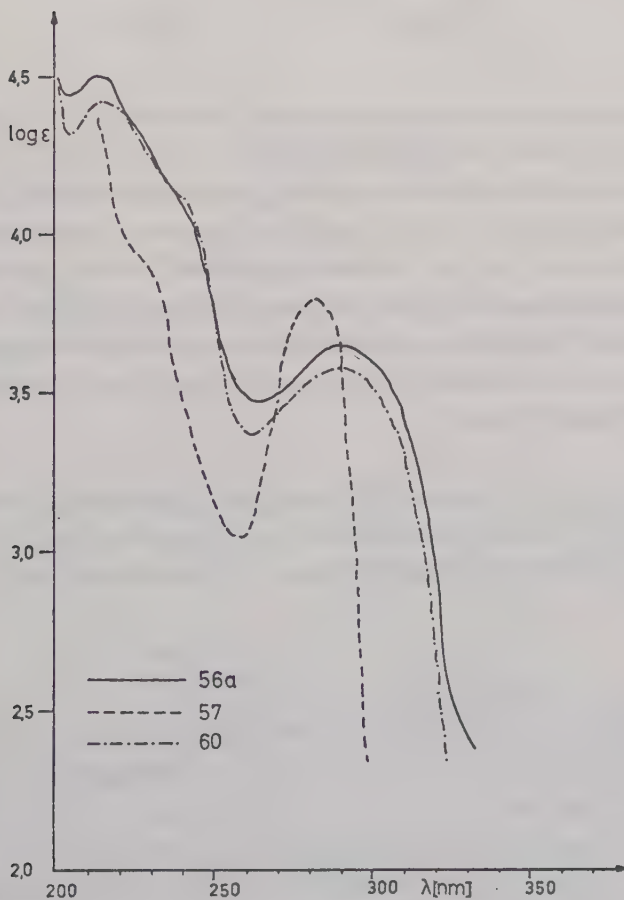
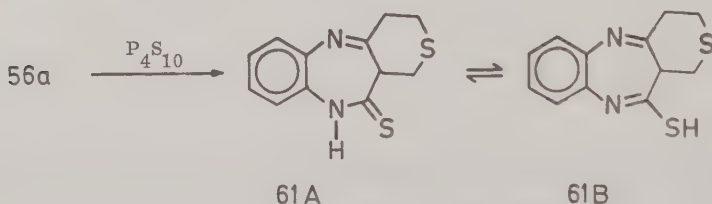


Abb. 14 : UV-Spektren von 56a, 57 und 60 in Methanol

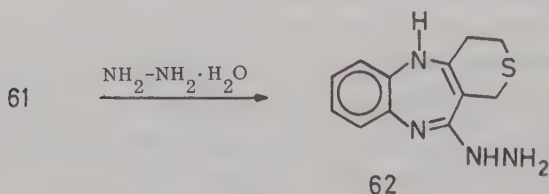
4.2.3 Der Carbonylsauerstoff der Verbindung 56a lässt sich in Dioxan mit Phosphorpentasulfid bei milden Temperaturen gegen Schwefel austauschen; es resultiert das Thioamid 61.



Im IR-Spektrum ist die Thioamidgruppe durch zwei scharfe Banden bei 1480 und 1140 cm^{-1} charakterisiert; eine Carbonylbande fehlt.

Bemerkenswert ist im NMR-Spektrum (in DMSO-d_6) die geringe Aufspaltung der Phenylprotonen (Singulett bei 7,36 ppm) und die Lage einer bei D_2O -Zugabe verschwindenden Bande bei 12,53 ppm. Da diese Signallage für Thioamide ungewöhnlich ist, liegt das Gleichgewicht 61 A/B wahrscheinlich auf der Seite des Thioimids 61 B, zumal sich nach dieser Formulierung auch das aromatische Signal durch die symmetrische Umgebung erklären lässt (o-Phenylendiamin liefert ebenfalls ein Singulett bei 6,75 ppm).

Die Umsetzung von 61 mit Hydrazinhydrat in Methanol und in Gegenwart geringer Mengen Salzsäure⁵⁵⁾ lieferte unter Schwefelwasserstoffentwicklung das 1,2,4,4a-Tetrahydro [1] thiopyrano [4,3-b] 5-hydrazino [1,5] benzodiazepin (62).



Das IR-Spektrum von 62 zeigt bei 3375 bis 3190 cm^{-1} $\text{NH}_2\text{-NH}$ -Banden, bei 1600, 1510 cm^{-1} C=C - und C=N -Valenzschwingungen.

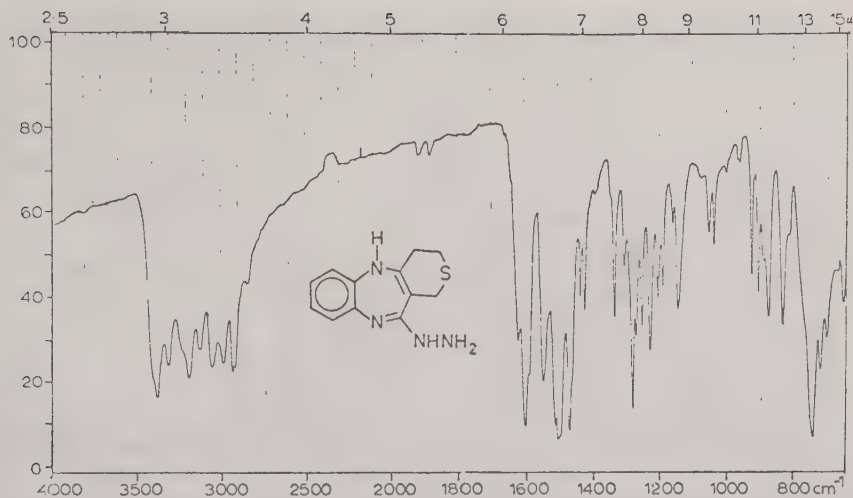
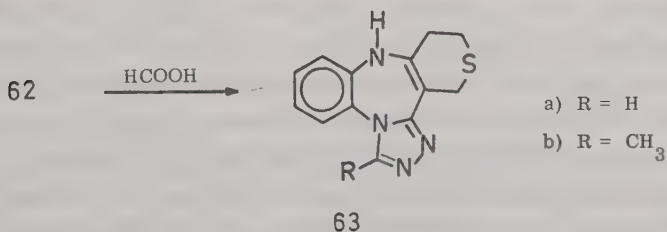


Abb. 15 : IR-Spektrum von 62

62 reagierte in guten Ausbeuten mit Ameisensäure zu dem Triazolobenzodiazepin 63a.



Im NMR-Spektrum sind die Äthylen- und Methylenprotonen durch zwei Singulets (2,96, 4 H; 3,66 ppm, 2 H) wiedergegeben. Im aromatischen Bereich des Spektrums sind vier Phenylprotonen sichtbar (7,23 bis 7,88 ppm). Das olefinische Proton des Triazolrings erscheint bei 8,53 ppm, während das Enaminproton bei 13,00 ppm in Resonanz tritt.

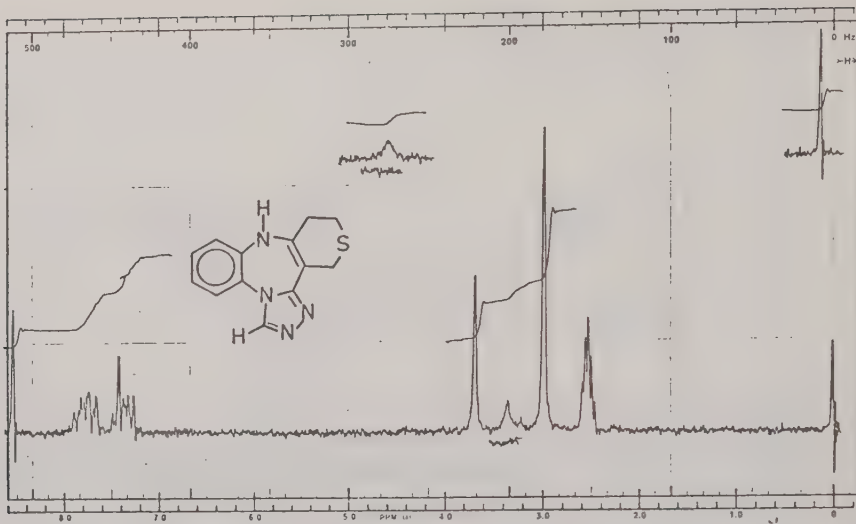
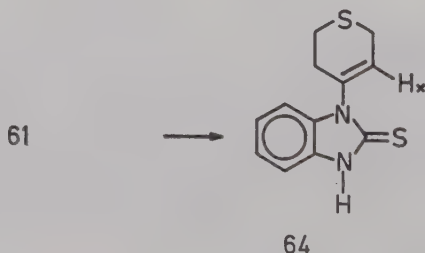


Abb. 16 : NMR-Spektrum von 63a in DMSO- d_6

Beim Versuch, das Methyltriazoloderivat 63b aus 61 und Acetylhydrazin in siedendem n-Butanol⁵⁶⁾ herzustellen, erhielt ich eine farblose Substanz, deren Spektren mit der Struktur der erwarteten Verbindung nicht übereinstimmen. Das NMR-Spektrum (in DMSO- d_6) erinnerte in der Lage der Banden sehr an das Benzimidazolspektrum der Verbindung 57, vor allem das charakteristische H_x -Signal bei 6,12 ppm. Die gleiche Verbindung konnte in siedendem Butanol ohne Zusatz von Acetylhydrazin sowie in siedendem Methanol gewonnen werden. Der Massenpeak M^+ 248 m/e zeigt an, daß es sich um ein Isomeres von 61 handeln muß. Das UV-Spektrum ist für Benzimidazolone typisch (vgl. Abb. 14). Es sprechen demnach alle Daten dafür, daß lediglich eine Umlagerung zum Benzimidazolthion 64 stattgefunden hat.



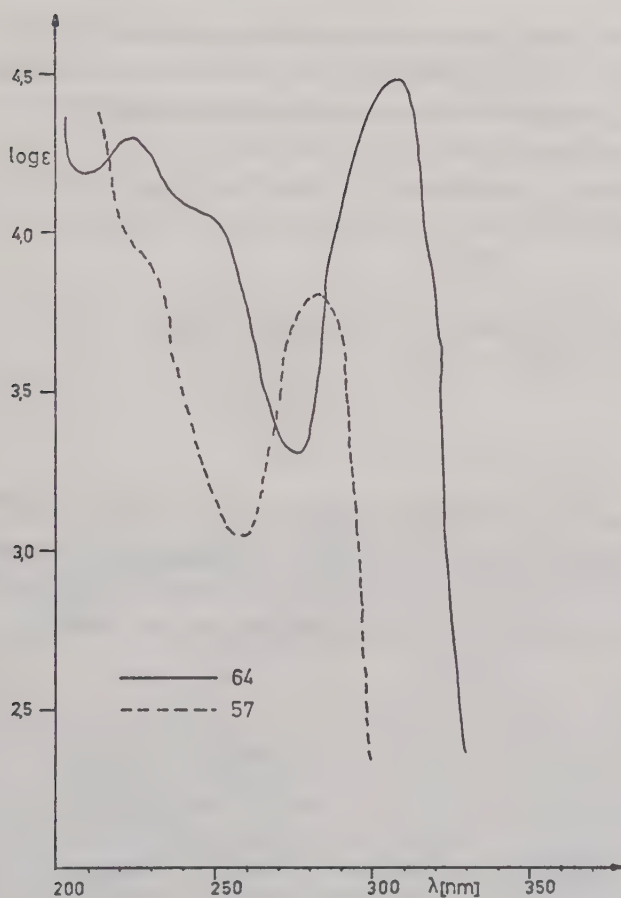
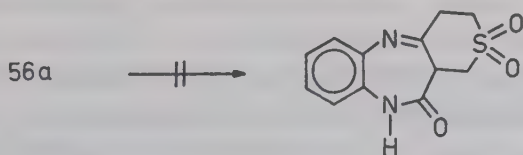


Abb. 17 : UV-Spektren von 57 und 64 in Methanol

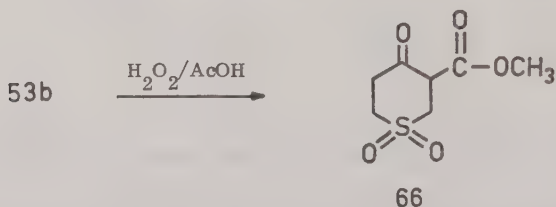
4.2.4 Das Sulfon 65 ließ sich trotz eingehender Bemühungen weder mit *m*-Chlorperbenzoesäure, noch mit Wasserstoffperoxyd/Eisessig herstellen.



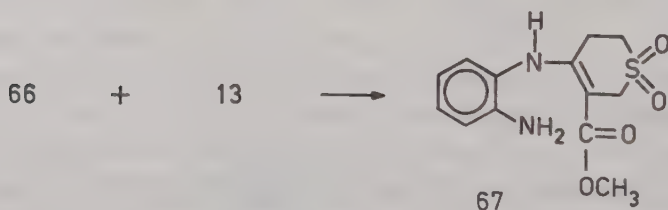
65

Die Verbindung 56a ist im Sauren nicht sehr beständig und es entstehen bei der Reaktion offensichtlich mehrere Oxydationsprodukte. Ausserdem ist eine Isolierung der Verbindung 65 erschwert, weil sie amphoteren Charakter zeigt und sich von der anfallenden m-Chlorbenzoesäure kaum trennen lässt.

Eine andere Möglichkeit zur Synthese von 65 bestand darin, das Tetrahydrothiopyranon 53b vor der Reaktion mit o-Phenylendiamin zu 66 zu oxydieren.



Das Sulfon 66 wurde aus 53b mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig hergestellt³⁷⁾. Bereits unter milden Bedingungen (Toluol/Eisessig, 40° C) gelang es, ein Kondensationsprodukt mit o-Phenylendiamin zu isolieren. Die Spektren der farblosen Verbindung lassen sich mit denen von 58 vergleichen und passen zur Formel 67.



Der Versuch, durch längeres Erhitzen der essigsäuren Toluollösung den Ringschluss zum Benzodiazepinon 65 zu erreichen, führte zu einem unerwarteten Ergebnis: Es entstand quantitativ eine neue Verbindung, die laut Massenspektrum ein Isomeres von 67 sein mußte. Im IR-Spektrum fehlen im Vergleich zum Spektrum von 67 die NH-Banden der primären Aminogruppen. Die Ester-carbonylbande ist von 1660 cm⁻¹ (67) nach 1740 cm⁻¹ verschoben. Die Veränderungen des IR-Spektrums lassen eine Additionsreaktion der primären Aminogruppe an die α, β-ständige Doppelbindung vermuten. Ein so entstehendes Aminal (68) kann sich dann in das stabilere Benzimidazol 69 umlagern.

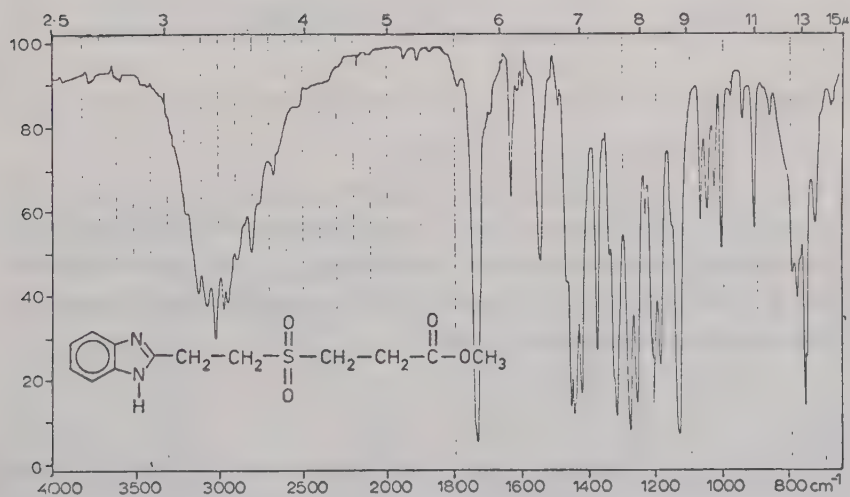
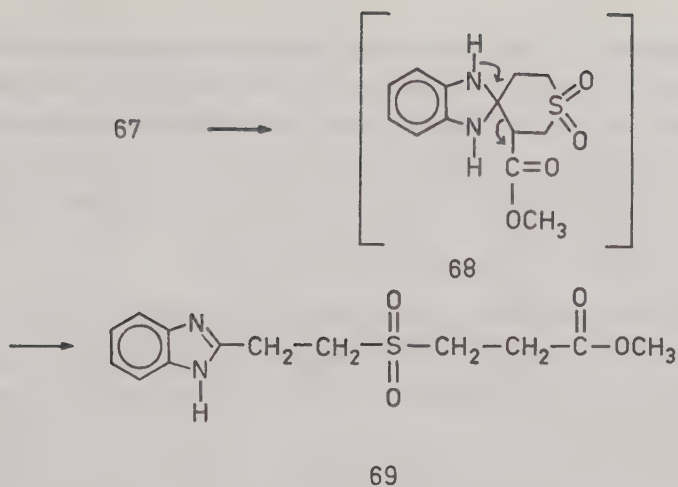


Abb 18 : IR-Spektrum von 69

Bestätigt wird diese Vorstellung besonders durch das NMR-Spektrum, dessen aromatischer Teil (7,03 bis 7,63 ppm) ein bei Benzimidazolen häufig beobachtetes symmetrisches Muster zeigt.

Die Formulierung 68 kann auch wegen der Lage des aromatischen Multipletts bei relativ niedrigem Feld ausgeschlossen werden. Die übrigen Signale (Äthyl- und Methoxylgruppen) sind im Bereich zwischen 2,63 bis 3,90 ppm zu beobachten.

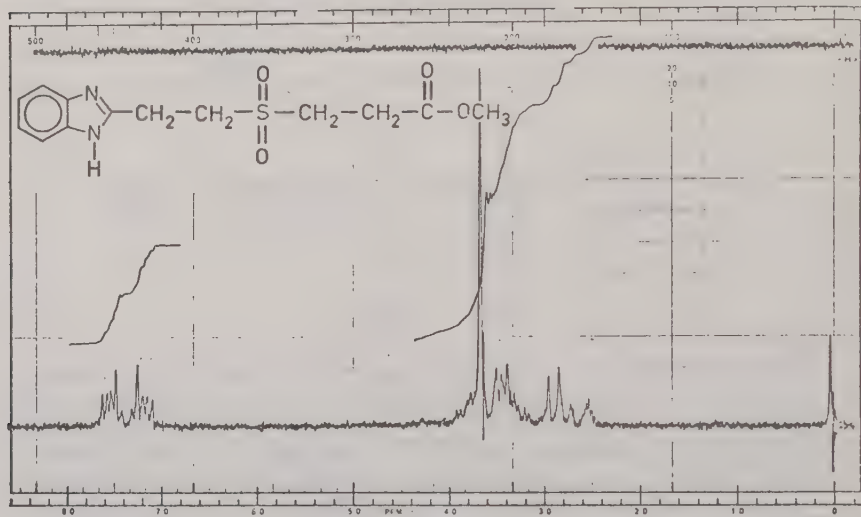
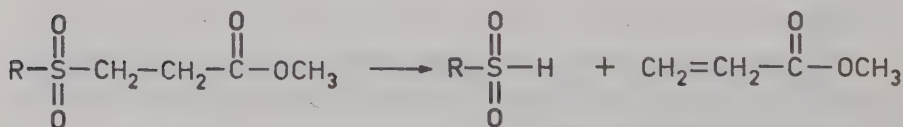
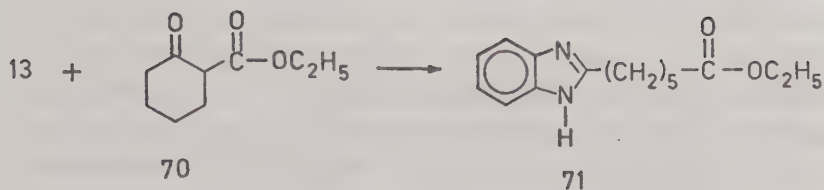


Abb. 19 : NMR-Spektrum von 69 in DMSO-d₆

Beim Versetzen des Reaktionsprodukts mit wässrigem Alkali ist der Geruch von Acrylsäuremethylester wahrnehmbar. Auch dies kann als Hinweis für die Bildung von 69 gewertet werden, da sich Sulfone im alkalischen Milieu unter Bildung von Sulfinsäure und Olefinen spalten können⁵⁷⁾.



Rossi und Mitarbeiter⁴³⁾ beobachteten eine ähnliche Umlagerung: Bei der Reaktion von o-Phenylendiamin mit Cyclohexanon-2-carbonsäureester 70 in siedendem Xylol und in Gegenwart von Spuren Salzsäure erhielten sie das Benzimidazol 71.



4.2.5 Verbindung 56a ließ sich in guten Ausbeuten mit Natriumborhydrid⁴¹⁾ in Äthanol/Wasser unter selektiver Reduktion der C=N-Bindung in 72 überführen (IR-Spektrum: 3275 bis 3200 cm^{-1} , NH-Valenzschwingungen; 1660 cm^{-1} , Carbonylbande).

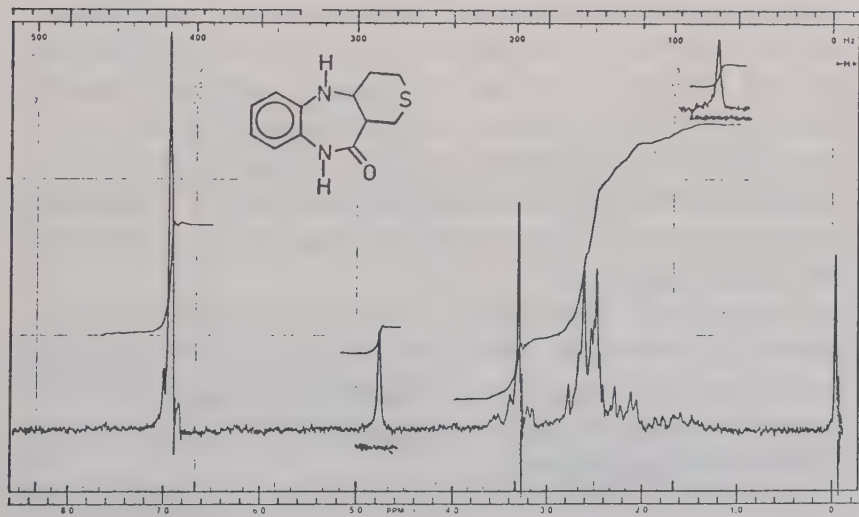
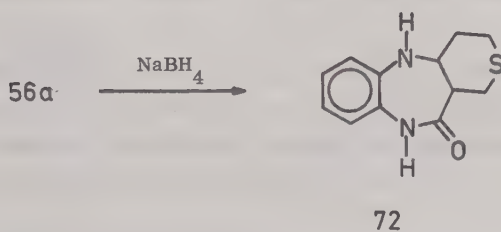
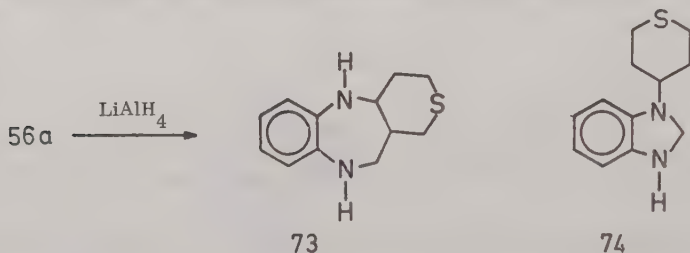


Abb. 20 : NMR-Spektrum von 72 in DMSO-d₆

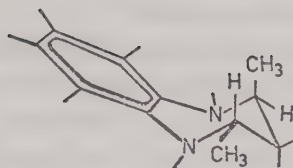
Im Kernresonanzspektrum liegen die Protonen des Thiopyranrings zwischen 1,50 und 3,60 ppm. Das NH-Signal der sekundären Amingruppe liegt bei 4,80 ppm, während das entsprechende Enaminproton der nicht reduzierten Verbindung 56a bei wesentlich tieferem Feld auftritt (7,65 ppm, siehe Abb. 12). Die vier aromatischen Protonen werden - bedingt durch die symmetrische Umgebung - als Singulett bei 6,98 ppm wiedergegeben. Das Amid-Proton zeigt ein Signal bei 9,56 ppm.

Eine vollständige Reduktion von 56a gelang mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran⁵⁸⁾. Hierbei entstanden zwei Isomere, die sich wegen ihres ähnlichen chemischen Verhaltens nur säulenchromatographisch trennen ließen.

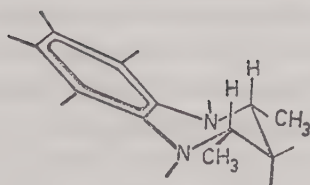


Denkbar war, daß durch Reduktion des - vielleicht während der Reaktion gebildeten - Benzimidazolons 57 neben dem hydrierten Benzodiazepin 73 das Benzimidazolin 74 entstanden war. Es zeigte sich jedoch, daß beim Erhitzen in Acetanhydrid beide Isomere ein Bisacetylprodukt bildeten. Damit war die Bildung eines Benzimidazolins 74 auszuschließen, zumal in der Literatur beschrieben wird, daß Benzimidazolone einer Reduktion schwer zugänglich sind^{59) 60)}. Bei den beiden im Schmelzpunkt um 80° C differierenden Verbindungen muß es sich demnach um Stereoisomere handeln.

Der Literatur nach⁶¹⁾ entstehen bei der Reduktion des 2,4-Dimethyl-1,5-benzodiazepins 22a ebenfalls zwei Isomere, und zwar I und II. Die Zuordnung erfolgte durch NMR-Spektren. Während die Methylgruppen der Verbindung II ein Dublett lieferten, war bei der Verbindung I ein Triplett zu beobachten, entstanden durch die Überlappung zweier Dubletts.



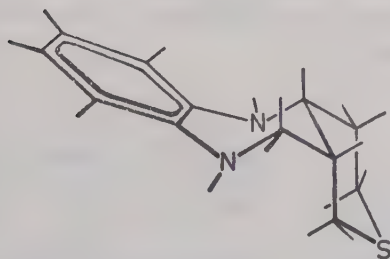
I



II

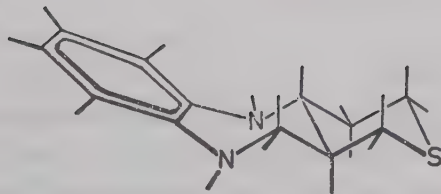
In Anlehnung an diese Ergebnisse können für die nach der Reaktion $56a \rightarrow 73$ isolierten Isomere die Formeln 73 A und 73 B aufgestellt werden, wobei die Zuordnung offen bleiben muß.

Nach Behandeln der Verbindung 72 mit Lithiumaluminiumhydrid unter gleichen Bedingungen konnte in ca. 60 %-iger Ausbeute nur das höherschmelzende Isomere isoliert werden. Man kann daher erwarten, daß Verbindung 72 entweder vollständig in der cis- oder trans-Form vorliegt.



CIS-FORM

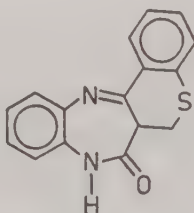
73 A/B



TRANS-FORM

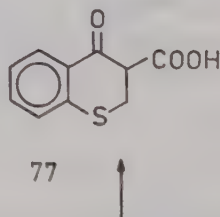
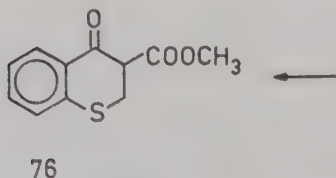
5. Darstellung von Benzothiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepinonen

5.1. Im Abschnitt 4 der Arbeit wurde berichtet, daß sich Tetrahydrothiopyrano-1,5-benzodiazepinone aus cyclischen Ketoestern und o-Phenylendiamin darstellen lassen. Es lag nun nahe, auch die Synthese der analogen Benzothiopyrano-1,5-benzodiazepinone 75 zu versuchen.

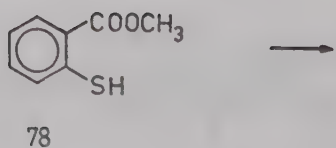


75

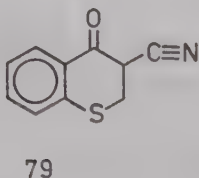
5.1.1 Als Ausgangsverbindung schien der Benzothiopyran-4-on-3-carbonsäure-ester 76 geeignet. Die entsprechende Carbonsäure 77 soll sich nach Mомsenko⁶²⁾ aus dem Nitril 79 herstellen lassen. Der Autor gibt an, daß das Nitril durch Cyanäthylierung von Thiosalicylsäuremethylester 78 und anschließende Esterkondensation in einem Schritt leicht zugänglich sei.



77

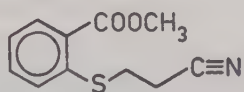


78



79

Beim Nacharbeiten der russischen Vorschrift zur Darstellung des Nitrils erhielt ich eine Verbindung, deren Schmelzpunkt (61°C) mit dem von Momsenko angegebenen Wert übereinstimmt. Auch die Angaben über die Bandenlagen im IR-Spektrum decken sich - von geringfügigen Differenzen abgesehen - mit denen der isolierten Verbindung. Im NMR-Spektrum ist jedoch noch deutlich eine OCH_3 -Gruppe mit einem Signal bei 3,93 ppm zu erkennen. Auch das Massenspektrum mit einem Molekülpeak von $\text{M}^+ 221 \text{ m/e}$ weist darauf hin, daß die Verbindung nicht mit der Formel 79 übereinstimmen kann, sondern daß es sich hier um das Additionsprodukt 80 - aus Acrylnitril und Thiosalicylsäuremethylester gebildet- handeln muß.



80

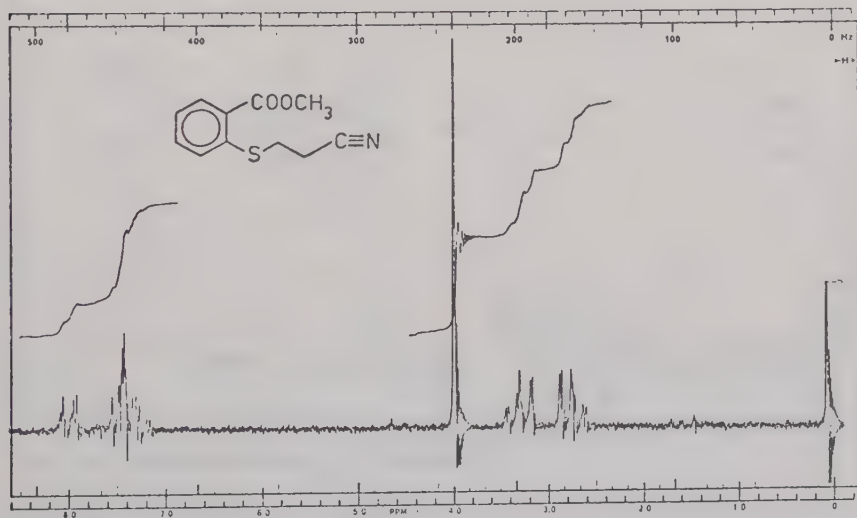


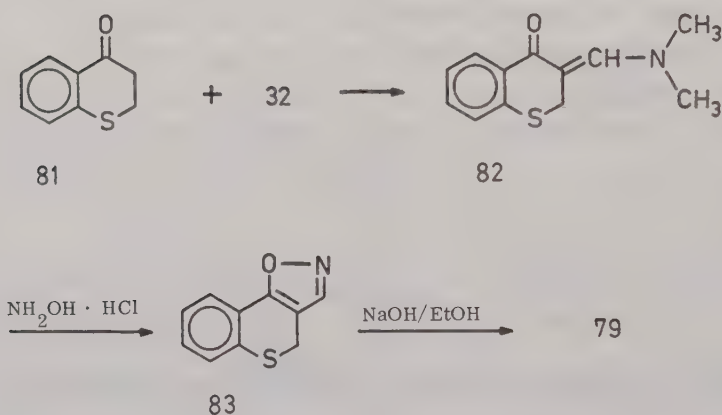
Abb. 21 : NMR-Spektrum von 80 in CDCl_3

Weitere Daten unterstützen diese Vermutung: Die $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -Gruppe ist im NMR-Spektrum durch zwei Triplets (2,70 und 3,23 ppm) wiedergegeben, deren einzelne Signale z.T. mehrmals aufgespalten sind; es ist daher zu vermuten, daß die Ver-

bindung in einer bevorzugten Konformation, vermutlich der trans-Konformation vorliegt⁶³⁾.

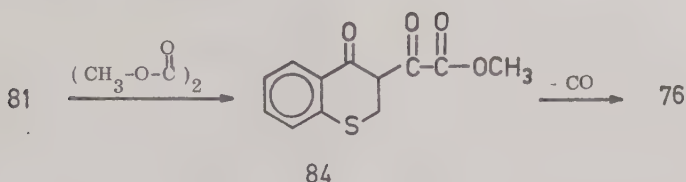
Ausserdem ist die von Momsenko angeführte Carbonylbande bei 1710 cm^{-1} im IR-Spektrum für Benzothiopyranone ungewöhnlich; üblicherweise findet man die Carbonylabsorption von Benzothiopyran-4-onen bei $1660\text{ bis }1670\text{ cm}^{-1}$.

Sämtliche Versuche, durch Esterkondensation den Ringschluss zu 79 herbeizuführen, schlugen fehl. Die Verseifung von 80 im alkalischen Milieu nach der von Momsenko angegebenen Vorschrift ergab Thiosalicylsäure. Die Darstellung des Nitrils 79 gelang jedoch auf anderem Weg, und zwar durch Umsetzen von 3-Dimethylaminomethylen-benzo-1-thiopyran-4-on 82 mit Hydroxylaminhydrochlorid. Zunächst entstand das Isoxazol 83, das sich durch Einwirken von Alkalien in das Nitril 79 umwandeln ließ⁶⁴⁾. Der Schmelzpunkt des so erhaltenen Produkts stimmt mit dem für diese Verbindung von Moriwake⁶⁵⁾ angegebenen Wert überein. *



* Nachdem mir die chromatographischen Eigenschaften von 79 bekannt waren, konnte ich das Nitril in dem nach Momsenko gewonnenen Reaktionsgemisch in Spuren (DC) nachweisen.

Der Ester 76, der durch Verseifen des Nitrils nicht darstellbar war (gleichzeitige Decarboxylierung), konnte schließlich durch Decarbonylierung des aus Benzo-
thiopyran-4-on 81 ^{66) 67)} und Oxalsäuredimethylester gewonnenen 3-Glyoxalats 84 hergestellt werden ⁶⁵⁾.



5.1.2 Durch Erhitzen des Esters 76 mit o-Phenylendiamin in Xylol wurde in einem Schritt das gewünschte Benzothiopyrano-1,5-benzodiazepinon 75 gewonnen.

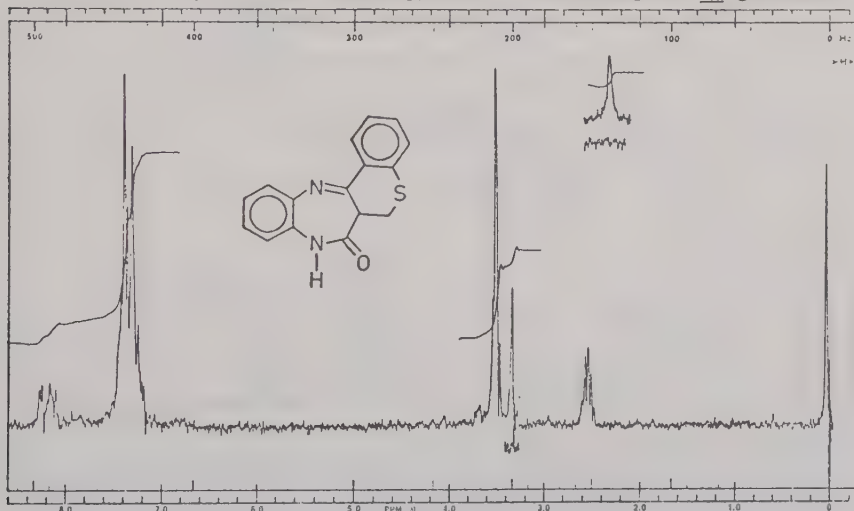


Abb. 22 : NMR-Spektrum von 75 in DMSO-d₆

Im NMR-Spektrum sind die drei Protonen des Thiopyranrings durch ein Singulett (3,48 ppm), die aromatischen Protonen durch zwei Multipletts (7,15 - 7,53, 7 H und 8,06 - 8,28 ppm, 1 H) wiedergegeben. Ein Signal bei 10,65 ppm zeigt das Säureamidproton an, das mit D₂O austauschbar ist.

Durch Erhitzen über den Schmelzpunkt lagert sich auch hier (vgl. 57) das Thiopyranderivat in das entsprechende Benzimidazolone 85 um. Verbindung 85 war

auch auf direktem Weg aus 76 und o-Phenylendiamin durch Erhitzen in Diphenyl-
äther darstellbar.

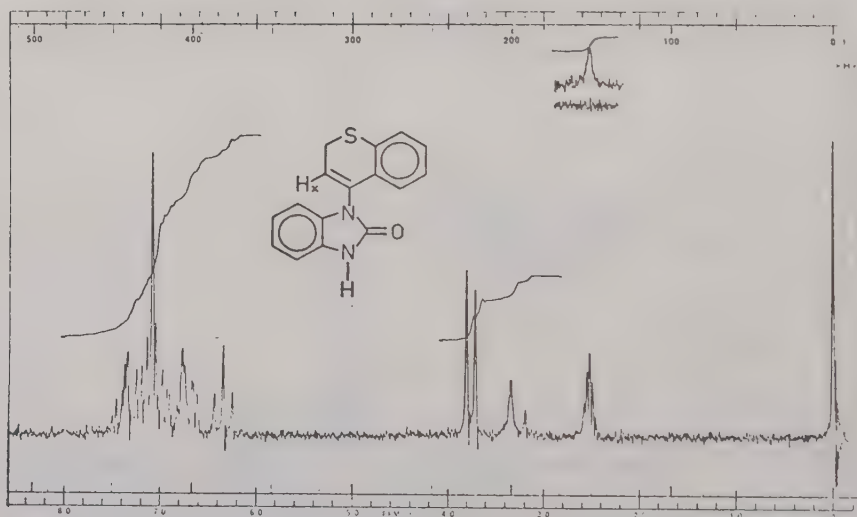
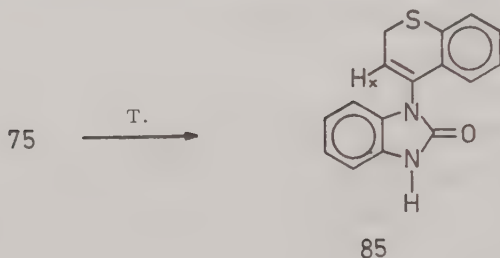
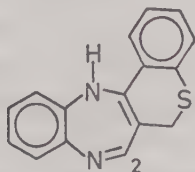


Abb. 23 : NMR-Spektrum von 85 in DMSO-d₆

Im NMR-Spektrum ist die Nachbarschaft der CH₂-Gruppe im Thiopyranring (3,75 ppm, d, J = 5 Hz) mit dem olefinischen Proton H_x (6,30 ppm, t, J = 5 Hz) zu erkennen. Der aromatische Teil des Spektrums erstreckt sich von 6,50 bis 7,53 ppm (8 H). Bei 10,85 ppm liegt das NH-Signal (D₂O-Austausch).

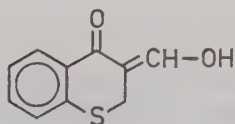
6. Darstellung von Benzothiopyrano-1,5-benzodiazepinen

6.1 Die den Benzothiopyrano-1,5-benzodiazepinonen entsprechenden Benzodiazepine 86 wurden in der Literatur ebenfalls beschrieben.



86

Während Fravolini und Mitarbeiter⁶⁸⁾ die Verbindung 86 als freie Base - hergestellt aus 3-Hydroxymethylen-benzothiopyran-4-on 87 und o-Phenylendiamin - beschreiben, berichten Weißenfels und Mitarbeiter¹⁹⁾, daß sie 86 nur in Form der Hydrochloride bzw. Perchlorate isolieren konnten (Darstellung s. Einleitung S. 11). Eine Freisetzung der Base aus ihren Salzen gelang jedoch nicht.



87



Es war im Zusammenhang mit meinen Untersuchungen interessant, die widersprüchlichen Aussagen zu überprüfen.

Eine geeignete Ausgangsverbindung zur Darstellung von 86 stand mir bereits zur Verfügung, nämlich das 3-Dimethylaminomethylen-benzothiopyran-4-on (82).

82 wurde mit o-Phenylendiamin (13) in wenig Äthanol unter Zusatz von Eisessig kurz erhitzt. Beim Abkühlen fielen aus dem Reaktionsgemisch orangefarbene Nadeln aus, deren Schmelzpunkt (153°C) mit dem von den italienischen Autoren angegebenen Wert übereinstimmt.

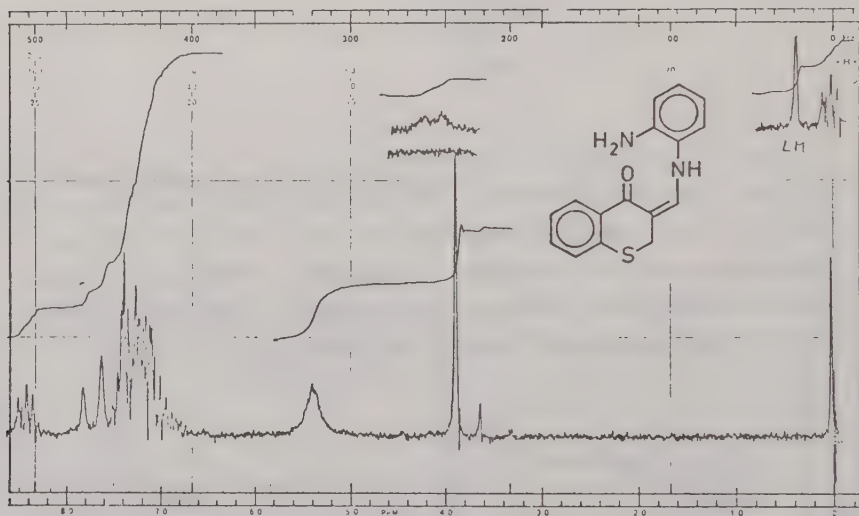
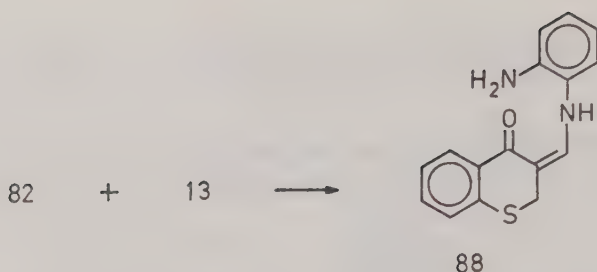
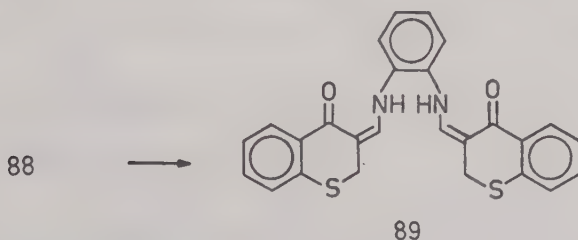


Abb. 24 : NMR-Spektrum von 88 in d_5 -Pyridin

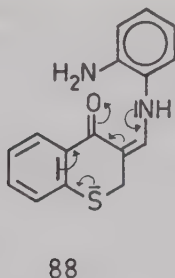
Durch das NMR-Spektrum ließ sich der Substanz eindeutig die Formel 88 zuordnen: Die CH_2 -Gruppe (3,85 ppm) und die primäre aromatische Aminogruppe (5,38 ppm) zeigen jeweils ein Singulett. Der aromatische Teil besteht aus zwei Multipletts, innerhalb derer auch die Signale des olefinischen Protons liegen (6,73 bis 7,81 ppm, 7 $H_{\text{arom.}}$, 1 $H_{\text{olef.}}$ und 8,35 bis 8,53 ppm, 1 $H_{\text{arom.}}$). Das NH-Signal bei 12,53 ppm liegt als Dublett vor ($J_{\text{AX}} = 13$ Hz). Das korrespondierende Dublett des olefinischen Protons ist innerhalb des aromatischen Teils nicht sicher zuzuordnen.

Auch bei genauem Einhalten der italienischen Vorschrift (aus Hydroxymethylenbenzothiopyranon und o-Phenylendiamin) entstand das Produkt 88. Es ist demnach

zu vermuten, daß es sich bei der von Fravolini und Mitarbeitern beschriebenen Verbindung nicht um das Benzodiazepin 86, sondern um eine Verbindung der Struktur 88 handelt. Die Autoren gaben ebenfalls die δ -Werte für ihre Verbindung, gemessen in d_5 -Pyridin an. Die Werte für die aromatischen Multipletts und für das CH_2 -Gruppensignal decken sich mit den oben gemachten Angaben. Die NH-Signale bleiben unerwähnt. Das Signal bei 8,78 ppm rührt vom Lösungsmittel Pyridin her; es wurde von den Autoren dem C_2 -Proton in 86 zugeordnet. Trotz intensiver Bemühungen gelang es nicht, die Verbindung 88 in das Benzodiazepin 86 zu überführen. Bei den Kondensationsversuchen entstand neben den Abbauprodukten o-Phenylendiamin und Benzothiopyran-4-on eine Verbindung, der laut Spektren die Formel 89 zuzuordnen ist.



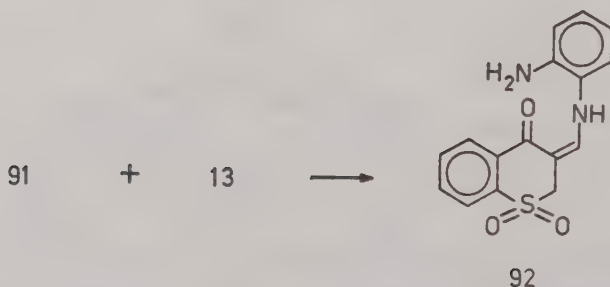
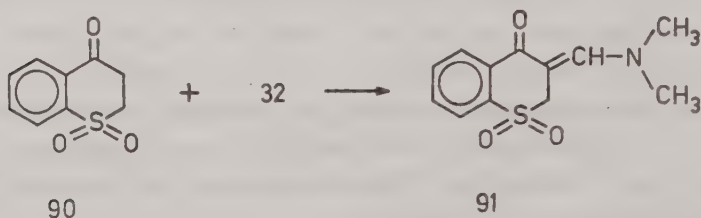
6.1.1 Die Kondensation ist möglicherweise wegen der verminderten Ketoneigenschaften des Benzothiopyranons behindert:



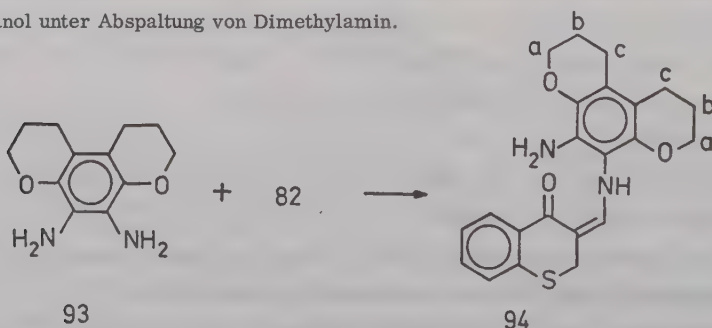
Durch Oxydation des Schwefels zum Sulfon 92 sollte die Carbonylaktivität nicht mehr beeinträchtigt sein. Ich versuchte deshalb, 92 herzustellen.

Das Benzothiopyran-4-on 81 ließ sich mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig⁶⁹⁾ in

guter Ausbeute in das Sulfon 90 umwandeln. Die weitere Reaktion mit Dimethylformamiddimethylacetal (32) führte beinahe quantitativ zu der 3-Dimethylaminomethylenverbindung 91. Durch einen Aminaustausch entstand das gewünschte Sulfon 92. Trotz der Anwendung verschiedenster Kondensationsbedingungen ließ sich 92 jedoch ebenfalls nicht in das Benzodiazepin umwandeln.



6.1.2 Da aus der Literatur Reaktionen von Benzothiopyran-4-onen mit Aminen höherer Basizität bekannt sind⁶⁸⁾, lag es nahe, o-Phenylendiamin durch ein basischeres Amin zu ersetzen. Das von C. Schmiz⁷⁰⁾ hergestellte Diaminobenzodipyran 93 reagierte in guten Ausbeuten mit dem Enamin 82 durch Erhitzen in Äthanol unter Abspaltung von Dimethylamin.



Summenformel und Spektren beweisen, daß 94 entstanden war.

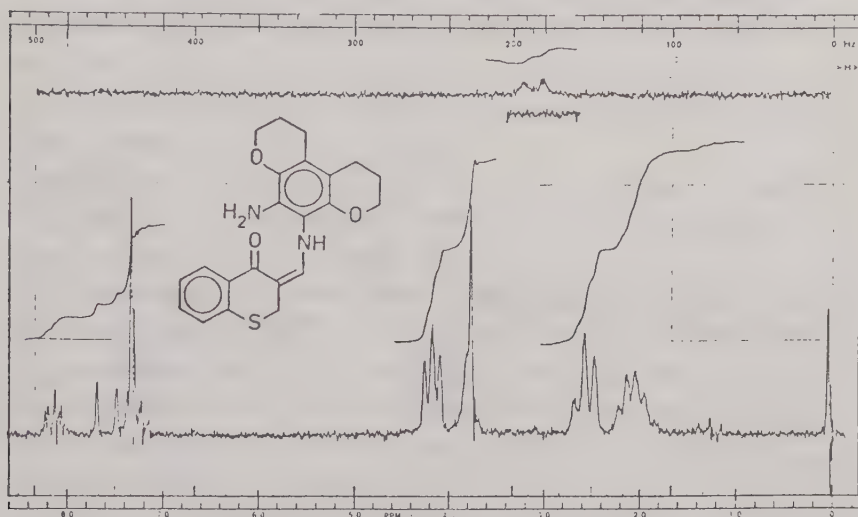
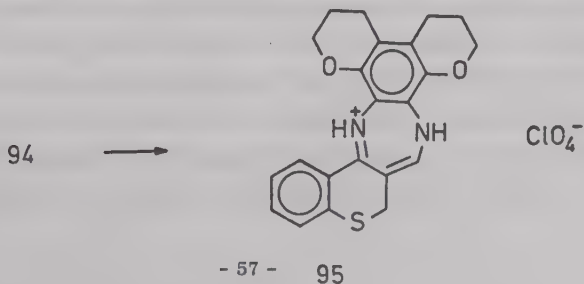


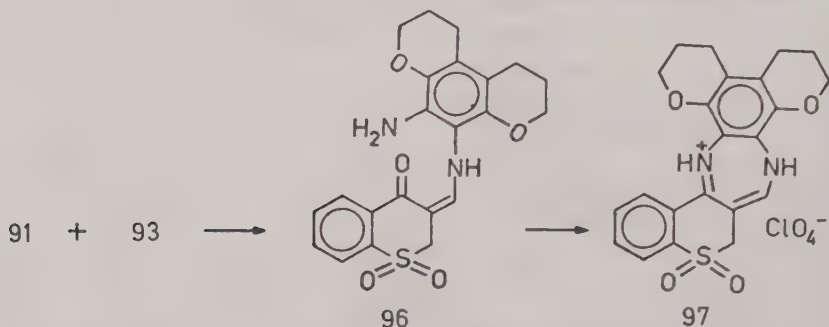
Abb. 25 : NMR-Spektrum von 94 in CDCl_3

Im NMR-Spektrum sind die Methylenprotonen a, b und c durch zwei Triplets und ein Multiplett wiedergegeben: b) 1,76 - 2,23 (m, 4 H); c) 2,53 (t, 4 H, $J = 5$ Hz); a) 4,13 ppm (t, 4 H, $J = 5$ Hz). Bei 3,73 ppm liegt das Signal für die CH_2 -Gruppe des Thiopyranrings, das eine breite NH_2 -Absorption teilweise verdeckt. Die aromatischen Protonen liegen im Bereich von 7,10 - 7,60 ppm (m, 3 H) und von 7,96 - 8,20 ppm (m, 1 H); das olefinische Proton ist als Dublett bei 7,53 ppm ($J_{\text{AX}} = 13$ Hz) zu erkennen und es koppelt mit dem Enaminproton, das seinerseits als Dublett bei 11,40 ppm ($J_{\text{AX}} = 13$ Hz) auftritt. Nach Zugabe von D_2O verschwindet das NH -Signal und das Dublett bei 7,53 ppm wird zum Singulett.

Der Ringschluss zum violett-schwarzen Benzodiazepiniumsalz 95 gelang bei Zimmertemperatur in Äthanol/Eisessig und durch anschließende Zugabe von Perchlorsäure.



Ebenso reagierte das Sulfon 91 mit dem Amin 93 zu 96. Der Ringschluss zum Benzodiazepiniumsalz 97 gelang hier in besseren Ausbeuten als bei Verbindung 95.



7. Zusammenfassung

Mehrere 1,4- und 1,5-Benzodiazepine sind gut wirksame Tranquillizer.

Da auch bei einigen Pyranobenzodiazepinen interessante pharmakologische Eigenschaften gefunden wurden, schien es lohnenswert, substituierte 1,5-Benzodiazepine und -diazepinone zu synthetisieren, die in 2,3-Stellung mit einem Pyran- oder einem Thiopyranring kondensiert sind.

Es gelang im Verlauf der Arbeit, vier heterocyclisch kondensierte Systeme dieser Art zu isolieren, ihre Struktur durch analytische Daten zu sichern und Derivate dazu herzustellen:

1. Eine Synthese des Pyrano-1,5-benzodiazepins durch schrittweisen Aufbau des Pyranrings am fertigen Benzodiazepingerüst gelang nicht, da das Benzodiazepin unter den angewandten Bedingungen wider Erwarten in 3-Stellung nicht elektrophil angreifbar war. Dagegen führte die Umsetzung des bisher nicht beschriebenen 4-Chlor-3-formylthiopyrans 43 (aus Tetrahydrothiopyran-4-on) mit o-Phenyldiamin zum Hydrochlorid des Tetrahydrothiopyrano-1,5-benzodiazepins. Das entsprechende 2,3-Dihydro-2-spiro-benzodiazepin konnte aus Tetrahydrothiopyran-4-on und o-Phenyldiamin unter Bortrifluoridkatalyse gewonnen werden.

2. Die Tetrahydrothiopyrano-1,5-benzodiazepinone wurden aus 3-Methoxycarbonyl-tetrahydrothiopyran-4-on durch Kondensation mit o-Phenylendiamin dargestellt. Unter veränderten Reaktionsbedingungen wurde die Bildung der isomeren Benzimidazolone beobachtet. Als Derivat konnte u. a. das Triazolo-thiopyrano-1,5-benzodiazepin isoliert werden.

3. Die Synthese des Benzothiopyrano-1,5-benzodiazepinons gelang durch Umsetzen des entsprechenden β -Ketoesters mit o-Phenylendiamin. Auch hier wurde das durch Umlagerung gebildete Benzimidazon isoliert.

4. Zur Darstellung der Benzothiopyrano-1,5-benzodiazepine wurde zunächst das 3-Dimethylaminomethylen-benzothiopyran-4-on dargestellt, das sich jedoch nicht in der gewünschten Weise umsetzen ließ. Auch bei Einsatz des Sulfons (Benzothiopyranon-1,1-dioxid) gelang der Ringschluss nicht. Erst durch Reaktion mit einem heterocyclisch kondensierten o-Phenylendiamin entstand ein Benzothiopyrano-benzodiazepin-Derivat als Perchlorat.

PRAKTISCHER TEIL

1. Inhaltsverzeichnis

	Seite:
Allgemeine Angaben	65
Darstellung der Ausgangsverbindungen	66
Darstellung der beschriebenen Verbindungen	66
2-Methyl-4-(3,4-methylenedioxyethyl)-1,5-benzodiazepin (25b)	66
2,4-Di (3,4-methylenedioxyethyl)-1,5-benzodiazepin (26b)	66
3-Amino-N (2-aminophenyl)-5-oxo-5-phenyl-2-pentenal (33)	67
2-Benzoyl-1-dimethylamino-1-buten-3-on (34)	67
1-Amino-N (2-aminophenyl)-2-benzoyl-1-buten-3-on (35)	68
5,6-Dihydro-2H-4-chlor-3-formyl-thiopyran (43)	68
Thiopyrano-6 H [4,3-b] [1,5] benzodiazepiniumhydrochlorid (44)	69
3-Amino-N (2-aminophenyl) methylen-2H-5,6-dihydro-1-thiopyran- -4-on (45)	69
1,2,4,4a,5,6-Hexahydro [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin- spiro (5,4'-tetrahydrothiopyran) (49)	69
1,2,4,4a,5,6,11,11a-Octahydro [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodi- azepin-spiro (5,4'-tetrahydrothiopyran) (50)	70
1,3-Dihydro-2H-1 [4(2,3-dihydro-5H-thiopyranyl)] benzimidazol- -2-on (57)	70
4-Amino-N (2-aminophenyl)-5,6-dihydro-3-methoxycarbonyl-2H-1-thio- pyran (58a)	71
1,2,4,4a-Tetrahydro [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin- -5-on (56a)	71
4-Amino-N (2-amino-5-nitrophenyl)-5,6-dihydro-3-methoxycarbonyl-2H- -1-thiopyran (58b)	71
1,2-Dihydro-4H-9-nitro-11H [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiaze- -pin-5-on (56b)	72
1,2,4,4a-Tetrahydro-6-methyl [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodi- -azepin-5-on (60)	72
1,2,4,4a-Tetrahydro [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin- -5-thion (61)	73

1,2-Dihydro-4H-5-hydrazino-11H [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzo- -diazepin (62)	73
1,2-Dihydro-4H [1] thiopyrano [1,3,4] triazolo [2,1-d] 13H [1,5]- -benzodiazepin (63)	74
1,3-Dihydro-2H-1 [4 (2,3-dihydro-5H-thiopyranyl)] benzimidazol-2- -thion (64)	74
4-Amino-N (2-aminophenyl)-5,6-dihydro-2H-1,1-dioxo-3-methoxycarbo- nyl-1-thiopyran (67)	74
2 (2-Benzimidazolyl) äthylsulfonpropionsäuremethylester (69)	75
1,2,4,4a,5,6,11,11a-Octahydrothiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin- -5-on (72)	75
1,2,4,4a,5,6,11,11a-Octahydrothiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiaze- -pin (73)	76
S (3-cyanoäthyl) thiosalicylsäuremethylester (80)	76
3-Dimethylaminomethylen-2H-1-benzothiopyran-4-on (82)	77
[1] Benzothiopyrano-4H [4,5-d] isoxazol (83)	77
3-Cyano-2,3-dihydro-1-benzothiopyran-4-on (79)	78
6,6a-Dihydro-8H [1] benzothiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin- -7-on (75)	78
1,3-Dihydro-2H-1 (3H-4-benzothiopyranyl) benzimidazol-2-on (85)	78
3-Amino-N (2-aminophenyl) methylen-2H-1-benzothiopyran-4-on (88)	79
N,N'-Bis (3-methylidenyl-2,3-dihydro-1-benzothiopyrano)-o-phenylen- -diamin (89)	79
3-Dimethylaminomethylen-2H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (91)	80
3-Amino-N (2-aminophenyl) methylen-2H-1-benzothiopyran-4-on- -1,1-dioxid (92)	80
5,6-Diamino-N (2,3-dihydro-1-thiobenzo-4H-pyran-4-on-3-methylenyl)-2, 3,8,9-tetrahydrobenzo [1,2-b:4,3-b'] di-4H-pyran (94)	81
2,3,15,16-Tetrahydro-5H (2,3-dihydro-1-thiobenzopyrano [4,3-b] [1,5] -benzo [6,7-b : 9,8-b'] di-4H-pyrano) diazepiniumperchlorat (95)	81
5,6-Diamino-N (2,3-dihydro-1,1-dioxo-1 - thiobenzo-4H-pyran-4-on- -3-methylenyl)-2,3,8,9-tetrahydrobenzo[1,2-b : 4,3-b'] di-4H-pyran (96) ..	82
2,3,15,16-Tetrahydro-5H-8,8-dioxo-(2,3-dihydro-1-thiobenzopyrano[4,3- -b] [1,5]benzo[6,7-b:9,8-b'] di-4H-pyrano)diazepiniumperchlorat (97) ..	82

Allgemeine Angaben

1. Physikalische Meßgeräte :

Schmelzpunkte	Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Linström Hersteller
UV-Spektren	UV-Spektralphotometer PM Q II Hersteller C. Zeiss, Oberkochen/Wttbg.
IR-Spektren	IR-Spektrophotometer Infracord 247 Hersteller Perkin-Elmer, Überlingen
NMR-Spektren	Kernresonanzspektrometer T-60 Hersteller Varian
Massenspektren	Massenspektrometer CH 7 Hersteller Varian
CHN-Analysen	CHN-Analyser, Modell 185 Hersteller Hewlett und Packard Ein Teil der Elementaranalysen wurde von der Fa. I. Beetz, Kronach ausgeführt.

2. Spektraldaten:

Soweit nichts Anderes angegeben ist, beziehen sich die Spektraldaten bei den IR-Spektren auf KBr-Presslinge.

Als innerer Standard bei den NMR-Spektren wurde Tetramethylsilan verwendet; die Angaben der chemischen Verschiebung erfolgt nach der δ -Skala in ppm.

3. Schmelzpunkte, Ausbeuten

Die Schmelzpunkte (in $^{\circ}\text{C.}$) wurden nicht korrigiert. Die Angaben über die Ausbeuten beziehen sich - soweit nicht anders angegeben - auf einmal umkristallisierte und getrocknete Substanzen.

Darstellung der Ausgangsverbindungen

2,4-Dimethyl-1,5-benzodiazepin (22a) und 2-Methyl-4-phenyl-1,5-benzodiazepin (22b) wurden nach der von Thiele und Steimmig²⁶⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt.

Tetrahydrothiopyran-4-on (41), 3-Methoxycarbonyl-2,3,5,6-tetrahydrothiopyran-4-on (53b) und 3-Methoxycarbonyl-2,3,5,6-tetrahydro-4-oxothiopyran-1,1-dioxid (66) wurden nach einem Verfahren von Fehnel und Carmack³⁷⁾ dargestellt. Benzothiopyran-4-on (81) wurde nach den von Gresham et al.⁶⁶⁾ und Arndt⁶⁷⁾ angegebenen Verfahren dargestellt.

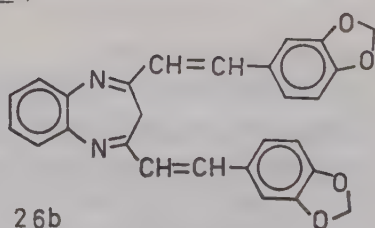
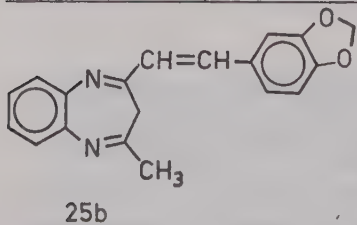
2,3-Dihydro-3-methoxycarbonyl-1-benzothiopyran-4-on (76), 2,3-Dihydro-3-methylglyoxyloyl-1-benzothiopyran-4-on (84) und 3-Hydroxymethylen-2H-1-benzothiopyran-4-on (87) wurden nach dem von Moriwake⁶⁵⁾ angegebenen Verfahren dargestellt.

3-Dimethylaminomethylen-2H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (90) wurde nach dem von Arndt⁶⁹⁾ angegebenen Verfahren dargestellt.

5,6-Diamino-2,3,8,9-tetrahydrobenzo [1,2-b : 4,3-b'] di-4H-pyran (93) wurde nach dem von C. Schmitz angegebenen Verfahren⁷⁰⁾ dargestellt.

Darstellung der beschriebenen Verbindungen

2-Methyl-4-(3,4-methylenedioxystyril)-1,5-benzodiazepin (25b) und 2,4-Di (3,4-methylenedioxystyril)-1,5-benzodiazepin (26b)



Die Herstellung von 25b und 26b erfolgte nach dem von Barltrop et al.²⁷⁾ angegebenen Verfahren.

25b): Gelbe Kristalle (aus Petroläther/Benzol), Schmp. 193,5°, Ausb. 480 mg (31,6 % d. Th.).



Ber. C 74,98 H 5,30 N 9,20 Mol.-Masse 304,3

Gef. C 74,96 H 5,43 N 9,29 Mol.-Masse 304 (ms)

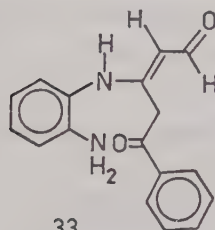
26b): Gelbe Nadeln (aus Benzol), Schmp. $257-8^{\circ}$, Ausb. 140 mg (6,4 % d. Th.).



Ber. C 74,30 H 4,62 N 6,42 Mol.-Masse 436,4

Gef. C 74,46 H 4,67 N 6,43 Mol.-Masse 436 (ms)

3-Amino-N (2-aminophenyl-5-oxo-5-phenyl-2-pental (33)



2,34 g (0,01 Mol) 22b und 4,0 g (0,033 Mol) N,N-Dimethylformamididimethylacetal (32) wurden bei 120° 3 Std. gerührt. Nach 1/2-stündigem Erhitzen auf 150° wurde das restliche Dimethylformamidacetal i. Vak. abgesaugt. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch (SilicaGel Woelm, Aktivität III) gereinigt. Eluiermittel: Äther.

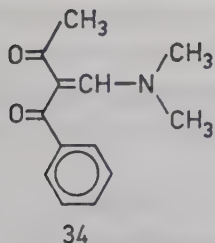
Gelbe Kristalle (aus Benzol), Schmp. 155° , Ausb. 840 mg (30 % d. Th.).



Ber. C 72,84 H 5,75 N 9,99 Mol.-Masse 280,3

Gef. C 72,55 H 5,90 N 10,03 Mol.-Masse 280 (ms)

2-Benzoyl-1-dimethylamino-1-buten-3-on (34)

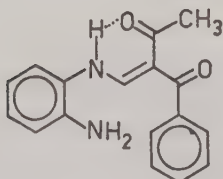


1,6 g (0,01 Mol) Benzoylacetone (21b) wurden mit 2,5 g (0,021 Mol) Dimethylformamididimethylacetal (32) versetzt. Die Mischung wurde 1 Std. bei 80° gerührt und anschließend i. Vak. abgezogen. Das ölige Produkt wurde säulenchromatographisch (Aluminiumoxyd Woelm, Aktivität I) gereinigt. Eluiermittel Methylchlorid. Eine schnellaufende gelbe Zone wurde aufgefangen und i. Vak. eingedampft. Das gelbe Öl kristallisierte nach Zugabe von Äther unter Methanol/ CO_2 -Kühlung aus. Hellgelbe Kristalle (aus Äther), Schmp. 81° .

Ausb. 1,73 g (80 % d. Th.) $C_{13}H_{15}NO_2$

Ber. C 71,87 H 6,96 N 6,44 Mol.-Masse 217,3
 Gef. C 71,87 H 6,59 N 6,32 Mol.-Masse 217 (ms)

1-Amino-N (2-aminophenyl)-2-benzoyl-1-buten-3-on (35)



35

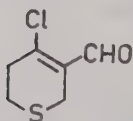
217 mg (0,001 Mol) 34 wurden mit 108 mg (0,001 Mol) o-Phenylendiamin in 15 ml Methanol kurz zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand aus Chloroform/Petrol-äther umkristallisiert. Gelbe drusenförmige Kristalle, Schmp. 106°. Ausb. 238 mg (85 % d. Th.).

C₁₇H₁₆N₂O₂

Ber. C 72,84 H 5,75 N 9,99 Mol.-Masse 280,3
 Gef. C 72,90 H 5,46 N 9,95 Mol.-Masse 280 (ms)

IR : 3420 - 3360 (NH), 1610 cm⁻¹ (C=O).

5,6-Dihydro-2H-4-chlor-3-formyl-thiopyran (43)



43

Das benötigte Vilsmeier-Reagenz (Dimethylformamid : POCl₃, 2,19 g (0,03 Mol) : 3,83 g (0,025 Mol)) wurde innerhalb von 10 min unter Eiskühlung gemischt und anschließend 30 min bei Zimmertemperatur gerührt. Das Keton 40 (1,16 g, 0,01 Mol)

wurde unter Eiskühlung zu dem Vilsmeier-Reagenz gegeben (ca. 5-10 min); die Mischung wurde nach halbstündigem Rühren bei 35° auf Eis getropft. Nach Ausschütteln mit Äther wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Der Ätherextrakt wurde eingeeengt und das ölige Produkt i. Vak. destilliert. Gelbes Öl, Kp₁₁ 124,5°. Ausb. 600 mg (37 % d. Th.).

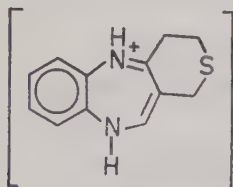
C₆H₇ClOS, n_D²⁰ = 1,5820

Ber. C 44,31 H 4,34 Cl 21,80 S 19,71 Mol.-Masse 162,6
 Gef. C 45,25 H 4,69 Cl 20,66 S 18,54 Mol.-Masse 162 (ms)

IR (flüssig) : 1675 (C=O), 1625 cm⁻¹ (C=C).

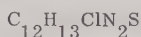
NMR (CDCl₃) : 2,86 (s, 4H), 3,39 (s, 2H), 10,23 ppm (1H, CHO).

(1,2-Dihydro-4H,6H-[4,3-b][1,5]benzodiazepiniumhydrochlorid (44))



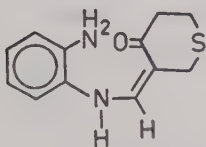
44

Darstellung nach Vorschrift von Weißenfels et al.¹⁹⁾
 Cl^- aus 680 mg (0,0042 Mol) 43 und 450 mg (0,0042 Mol)
 o-Phenylendiamin. Schwarzwiolette Kristalle (aus
 Äthanol), Schmp. 148-150°. Ausb. 350 mg (33 % d. Th.).



Ber. C 57,02 H 5,18 Cl 14,03 N 11,08 S 12,68 Mol.-Masse 252,7
 Gef. C 55,98 H 5,52 Cl 12,96 N 10,96 S 11,66 Mol.-Masse 216 (ms)
 IR : 2900 (breit, =NH⁺), 1645 und 1610 cm⁻¹ (C=N, C=C).
 NMR (in DMSO-d₆) : 2,71 (s, 4H), 3,05 (s, 2H), 6,31 - 7,02 (m, 4H_{arom.} und
 1H_{olefin.}), 10,50 ppm (NH, breit).

3-Amino-N (2-aminophenyl) methylen-2H-5,6-dihydro-1-thiopyran-4-on (45)

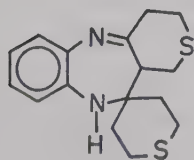


45

Eine methanolische Lösung von 250 mg (0,001 Mol)
44 wurde mit 3 N Natronlauge bis zur alkalischen
 Reaktion versetzt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde
 das Produkt säulenchromatographisch (SilicaGel
 Woelm, Aktivität III) gereinigt. Eluiermittel Benzol.
 Gelborange Nadeln (aus Benzol/Petroläther, 7 : 3),

Schmp. 147°. Ausb. 45 mg (19 % d. Th.). $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$
 Ber. C 61,51 H 6,02 N 11,95 S 13,68 Mol.-Masse 234,3
 Gef. C 61,57 H 6,00 N 11,89 S 13,57 Mol.-Masse 234 (ms)
 IR : 3450 - 3250 (NH), 1625 cm⁻¹ (C=O).

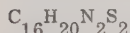
1,2,4,4a,5,6-Hexahydro [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin-spiro (5,4'-tetrahydrothiopyran) (49)



49

Nach dem beschriebenen Verfahren von Herbert und
 Suschitzky⁴⁰⁾ wie folgt variiert: Aus 850 mg (0,0073
 Mol) Tetrahydrothiopyran-4-on (40), 1,04 g (0,0073
 Mol) Bortrifluoridätherat und 400 mg (0,00365 Mol)
 o-Phenylendiamin. Zur Fällung des Bortrifluorid-
 Addukts wurde Benzol zugefügt. Farblose Kristalle

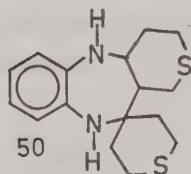
(aus Chloroform/Petroläther). Schmp. 135-6°. Ausb. 830 mg (75,4 % d. Th.).



Ber. C 63,12 H 6,62 N 9,20 S 21,06 Mol.-Masse 304,5

Gef. C 63,13 H 6,73 N 9,30 S 21,11 Mol.-Masse 304 (ms)

1,2,4,4a,5,6,11,11a-Octahydro [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin-spiro (5,4'-tetrahydrothiopyran) (50)



50

200 mg (0,00065 Mol) 49 und 60 mg (0,0015 Mol)

Natriumborhydrid wurden in einer Mischung von

8 ml Äthanol und 3 ml Wasser gelöst und 30 Min.

unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen der Reak-

tionsmischung fiel ein Produkt aus, das aus Ligroin

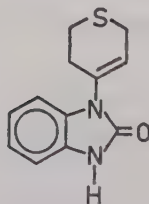
umkristallisiert wurde. Farblose Kristalle. Schmp. 153°. Ausb. 140 mg (70,3 % d. Th.). $C_{16}H_{22}N_2S_2$

Ber. C 62,70 H 7,23 N 9,14 S 20,92 Mol.-Masse 306,5

Gef. C 62,68 H 7,24 N 9,30 S 21,10 Mol.-Masse 306 (ms)

NMR (in $CDCl_3$): 1,76 - 3,93 (m, 18H), 3,1 (2 NH, D_2O -Austausch), 6,73 ppm (d, $4H_{arom.}$).

1,3-Dihydro-2H-1 [4 (2,3-dihydro-5H-thiopyranyl)] benzimidazol-2-on (57)



57

216 mg (0,002 Mol) o-Phenylendiamin wurden in 8

ml getrocknetem Xylol unter Erwärmen gelöst; zu

dieser Lösung wurden 340 mg (0,002 Mol) 53b zu-

gefügt. Die Mischung wurde 4 Std. rückfließend er-

hitzt. Die in der Kälte ausgefallenen Kristalle wurden

aus Benzol umkristallisiert. Farblose Kristalle,

Schmp. 236°. Ausb. 150 mg (32,3 % d. Th.). $C_{12}H_{12}N_2OS$

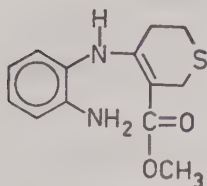
Ber. C 62,04 H 5,07 N 12,06 S 13,80 Mol.-Masse 232,3

Gef. C 62,19 H 5,23 N 12,03 S 13,67 Mol.-Masse 232 (ms)

IR: 1690 cm^{-1} (C=O).

UV (Methanol): $\lambda_{max} = 281$ nm, ($\log \epsilon = 3,8$).

4-Amino-N (2-aminophenyl)-5,6-dihydro-3-methoxycarbonyl-2H-1-thiopyran (58a)



Eine Mischung von 17,4 g (0,1 Mol) 53b und 10,8 g (0,1 Mol) o-Phenylendiamin wurde in 30 g Diphenyläther 3,5 Std. gerührt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit wenig Petroläther versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Methanol und Äther gewaschen und aus Methanol um-

kristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 123,5°. Ausb. 14,0 g (53 % d. Th.).

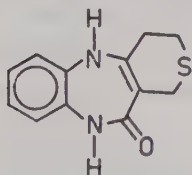


Ber. C 59,07 H 6,10 N 10,60 S 12,12 Mol.-Masse 264,3

Gef. C 59,06 H 6,14 N 10,47 S 12,10 Mol.-Masse 264 (ms)

IR : 3460 - 3240 (NH), 1645 (C=O), 1620 cm⁻¹ (C=C).

1,2,4,4a-Tetrahydro (1) thiopyrano (4,3-b) (1,5) benzodiazepin-5-on (56a)



56a (I bzw. II)

21 g (0,079 Mol) 58a wurden in 400 ml getrocknetem Äthanol, in dem 3,6 g (0,156 Mol) Natrium gelöst sind, 2 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 50 ml Wasser versetzt und die klare Lösung mit 3 N Salzsäure auf pH 6 gebracht.

Die allmählich ausfallenden Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 186°. Ausb. 16,4 g (89 % d. Th.). C₁₂H₁₂N₂OS

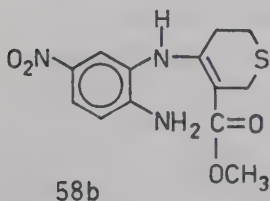
Ber. C 62,04 H 5,07 N 12,06 S 13,80 Mol.-Masse 232,3

Gef. C 62,05 H 5,17 N 12,19 S 13,63 Mol.-Masse 232 (ms)

IR : 3220 (NH), 1670 cm⁻¹ (C=O).

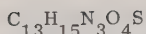
UV (Methanol) : λ_{max} = 289, 213 nm; (log ε = 3,65, 4,51)

4-Amino-N (2-amino-5-nitrophenyl)-5,6-dihydro-3-methoxycarbonyl-2H-1-thiopyran (58b)



58b

Darstellung analog 58a aus 1,53 g (0,01 Mol) 4-Nitro-o-phenylendiamin und 1,74 g (0,01 Mol) 53b in 3 g Diphenyläther. Gelbe Kristalle (aus Methanol), Schmp. 176°, Ausb. 790 mg (25,8 % d. Th.).

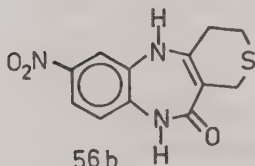


Ber. C 50,47 H 4,90 N 13,58 S 10,36 Mol.-Masse 309,3

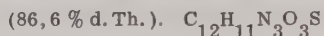
Gef. C 50,28 H 4,85 N 13,30 S 10,27 Mol.-Masse 309 (ms)

IR : 3425 - 3220 (NH), 1655 (C=O), 1635 (C=C), 1515 und 1310 cm^{-1} (C-NO₂).

1,2-Dihydro-4H-9-nitro-11H (1) thiopyrano (4,3-b) (1,5) benzodiazepin-5-on (56b)



309 mg (0,001 Mol) 58b wurden in 8 ml getrocknetem Äthanol, in dem 50 mg (0,0022 Mol) Natrium gelöst sind 30 Min. rückfließend erhitzt. Weiterbehandlung s. Vorschrift 56a. Rote Kristalle (aus Methanol), Schmp. 250° (Zers.). Ausb. 240 mg



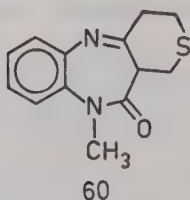
Ber. C 51,98 H 4,00 N 15,15 S 11,56 Mol.-Masse 277,3

Gef. C 51,94 H 4,10 N 15,08 S 11,67 Mol.-Masse 277 (ms)

IR : 3420 - 3200 (NH), 1650 (C=O), 1625 (C=C), 1340 cm^{-1} (N=O).

NMR (in DMSO) : 2,49 - 2,91 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 7,01 (d, NH), 7,62 - 7,90 (m, 2H), 8,03 (s, NH, D₂O-Austausch), 9,31 ppm (s, NHCO, D₂O-Austausch).

1,2,4,4a-Tetrahydro-6-methyl (1) thiopyrano (4,3-b) (1,5) benzodiazepin-5-on (60)



464 mg (0,002 Mol) 56a und 108 mg (0,002 Mol)

Natriummethylat wurden in 10 ml getrocknetem Methanol kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 284 mg (0,002 Mol) Methyljodid zugefügt und 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingedampft und auf einer Dickschicht-

kieselgel-Platte (Merck) chromatographisch getrennt. Lösungsmittel Benzol : Aceton (9 : 1). Nach der Isolierung wurde aus Methanol umkristallisiert. Blassgelbe

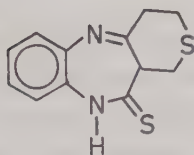
Kristalle, Schmp. 105°. Ausb. 49 mg (10 % d. Th.). $C_{13}H_{14}N_2OS$

Ber. C 63,38 H 5,72 N 11,37 S 13,01 Mol.-Masse 246,3

Gef. C 63,35 H 5,70 N 11,37 S 12,91 Mol.-Masse 246 (ms)

UV (Methanol) : $\lambda_{\max} = 290, 214 \text{ nm}$; (log $\epsilon = 3,58, 4,42$).

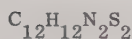
1,2,4,4a-Tetrahydro [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin-5-thion (61)



61

4,64 g (0,02 Mol) der Verbindung 56a wurden in 100 ml getrocknetem Dioxan unter Erwärmen gelöst; nach Zusatz von 6 g Phosphorpentasulfid und 18 g Natriumhydrogencarbonat wurde die Mischung bei 80° 4 Std. gerührt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und eine

weitere Stunde gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 170°. Ausb. 2,1 g (42,3 % d.Th.).

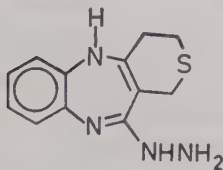


Ber. C 58,03 H 4,87 N 11,28 S 25,82 Mol.-Masse 248,3

Gef. C 58,10 H 4,77 N 11,14 S 25,65 Mol.-Masse 248 (ms)

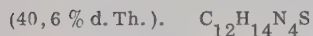
UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 315, 280 \text{ nm}$; ($\log \epsilon = 4,22, 4,23$)

1,2-Dihydro-4H-5-hydrazino-11H [1] thiopyrano [4,3-b] [1,5] benzo-diazepin (62)



62

246 mg (0,001 Mol) 61 wurden mit 50 mg (0,001 Mol) Hydrazinhydrat in 25 ml Methanol 30 Min. rückfließend erhitzt (bis H_2S -Entwicklung beendet). Nach dem Absaugen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 171,5°. Ausb. 100 mg

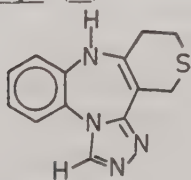


Ber. C 58,51 H 5,73 N 22,74 S 13,01 Mol.-Masse 246,3

Gef. C 58,55 H 5,58 N 22,88 S 12,93 Mol.-Masse 246 (ms)

NMR (in $DMSO-d_6$): 2,80 (s, 4H), 3,30 (s, 2H), 4,70 (breit, $NHNH_2$, D_2O -Austausch), 6,41 - 6,70 (m, $3H_{\text{arom.}}$), 6,48 (NH, D_2O -Austausch), 7,06 - 7,20 ppm (m, $1H_{\text{arom.}}$).

1,2-Dihydro-4H [1] thiopyrano [1,3,4] triazolo [2,1-d] 13H [1,5] benzo-diazepin (63)

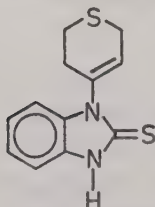


63

Ber. C 60,92 H 4,72 N 21,86 S 12,50 Mol.-Masse 256,3
 Gef. C 60,96 H 4,85 N 21,76 S 12,35 Mol.-Masse 256 (ms)
 IR : 1510 cm⁻¹ (C=N).

492 mg (0,002 Mol) 62 wurden in 10 ml 85 %-iger Ameisensäure 7 - 8 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Bläßgelbe Kristalle, Schmp. 192°. Ausb. 420 mg (82 % d. Th.). C₁₃H₁₂N₄S

1,3-Dihydro-2H-1 [4 (2,3-dihydro-5H-thiopyranyl)] benzimidazol-2-thion (64)



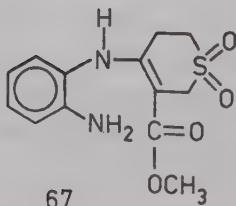
64

Ber. C 58,03 H 4,87 N 11,28 S 25,82 Mol.-Masse 248,3
 Gef. C 57,93 H 5,00 N 11,16 S 25,80 Mol.-Masse 248 (ms)
 IR : 1455 und 1240 cm⁻¹ (CSNH).

64 entsteht beim Erhitzen von n-butanolischen bzw. methanolischen Lösungen von 61. Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 222,5°
 C₁₂H₁₂N₂S₂

NMR (in DMSO-d₆) : 2,60 - 3,10 (m, 2H), 3,11 - 3,60 (m, 4H), 6,12 (m, 1H_{olefin.}), 7,16 (s, 4H_{arom.}), 12,76 ppm (s, breit, NH, D₂O-Austausch).
 UV (Methanol) : λ_{max} = 308, 225 nm; (log ε = 4,49, 4,28).

4-Amino-N (2-aminophenyl)-5,6-dihydro-2H-1,1-dioxo-3-methoxycarbonyl-1-thiopyran (67)



67

206 mg (0,001 Mol) 66 wurden mit 108 mg (0,001 Mol) o-Phenylendiamin in 5 ml Toluol und 1 ml Eisessig bei 30° 1 Std. gerührt. Nach dem Einengen i. Vak. wurde zu dem Rückstand wenig Methanol gegeben. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus Me-

thanol umkristallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 123,5° Ausb. 239 mg (80,7 % d.Th.). $C_{13}H_{16}N_2O_4S$

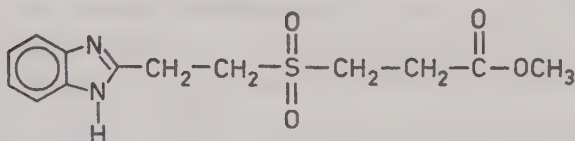
Ber. C 52,69 H 5,44 N 9,45 S 10,82 Mol.-Masse 296,3

Gef. C 52,69 H 5,56 N 9,45 S 10,91 Mol.-Masse 296 (ms)

IR : 3480 - 3240 (NH), 1660 (C=O), 1625 (C=C), 1300 cm^{-1} (SO₂).

NMR (in CDCl₃) : 2,66 - 3,23 (m, 4H), 3,78 (s, OCH₃), 3,90 (s, NH₂, D₂O-Austausch), 4,01 (s, 2H), 6,63 - 7,33 ppm (m, 4H_{arom.}).

2 (2-Benzimidazolyl) aethylsulfonylpropionsäuremethylester (69)



69

206 mg (0,001 Mol) 66 wurden mit 108 mg (0,001

Mol) o-Phenylendiamin in 7 ml Toluol und 1 ml Eis-

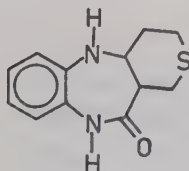
essig 5 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. wurde wenig Methanol zu dem Rückstand gegeben. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus Benzol/Aethylacetat (8 : 1) umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 143°. Ausb.

168 mg (57 % d.Th.). $C_{13}H_{16}N_2O_4S$

Ber. C 52,69 H 5,44 N 9,45 S 10,82 Mol.-Masse 296,3

Gef. C 52,63 H 5,48 N 9,37 S 10,73 Mol.-Masse 296 (ms)

1,2,4,4a,5,6,11,11a-Octahydrothiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin-5-on (72)



72

230 mg (0,001 Mol) 56a wurden mit 100 mg Natriumborhydrid in 20 ml Äthanol/Wasser (1 : 1) 3 Std.

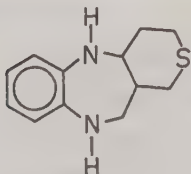
rückfließend erhitzt. I. Vak. wurde solange Äthanol eingedampft bis sich ein Niederschlag bildete der anschließend in der Hitze wieder in Lösung gebracht wurde. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus Äthanol/Wasser (3 : 7) umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 208°, Ausb. 133 mg

(57 % d.Th.). $C_{12}H_{14}N_2OS$

Ber. C 61,51 H 6,02 N 11,96 S 13,68 Mol.-Masse 234,3

Gef. C 61,60 H 6,14 N 11,88 S 13,64 Mol.-Masse 234 (ms)

1,2,4,4a,5,6,11,11a-Octahydrothiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin (73)



73

700 mg (0,003 Mol) 56a wurden in trockenem Tetrahydrofuran gelöst und zu einer lebhaft gerührten Suspension von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Nach 1-stündigem Erhitzen unter Rückfluss wurden 10 ml Äthyl-

acetat zu der Mischung gegeben und filtriert. Nach dem Einengen i. Vak. wurden die beiden Isomere 73 A und B über eine Kieselgel-Säule (Silica Gel Woelm, Aktivität III) chromatographisch getrennt. Eluiermittel Benzol. Die zuerst isolierte Verbindung 73 A wurde nach Einengen des Benzols i. Vak. aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 106°. Ausb. 200 mg (30,3 % d. Th.).

Die darauffolgend isolierte Verbindung 73 B wurde aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 184°. Ausb. 160 mg (24 % d. Th.).

73 B entstand ebenfalls, wenn 72 unter denselben Bedingungen reduziert wurde.



Ber. C 65,42 H 7,32 N 12,71 S 14,55 Mol.-Masse 220,3

Gef. C 65,35 H 7,38 N 12,78 S 14,61 Mol.-Masse 220 (ms) 73 A

Gef. C 65,38 H 7,43 N 12,72 S 14,35 Mol.-Masse 220 (ms) 73 B

73 A :

IR : 3375 (NH), 1595 cm⁻¹ (C=C).

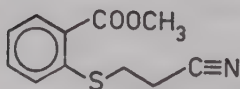
NMR (in CDCl₃) : 2,00 - 3,70 (m, 12H, darunter 2 NH, D₂O-Austausch), 6,73 ppm (s, 4H_{arom.}).

73 B :

IR : 3320 (NH), 1595 cm⁻¹ (C=C).

NMR (in CDCl₃) : 1,66 - 3,66 (m, 10H), 3,10 (m, 2NH, D₂O-Austausch), 6,75 ppm (s, 4H_{arom.}).

S (β-cyanoäthyl) thiosalicylsäuremethylester (80)

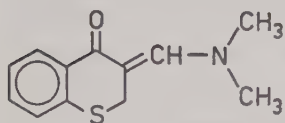


80

Nach dem von Momsen⁶²⁾ für die Herstellung von 79 beschriebenen Verfahren. Farblose Nadeln (aus Isopropanol), Schmp. 61°. C₁₁H₁₁NO₂S

Ber. C 59,71 H 5,01 N 6,33 S 14,49 Mol.-Masse 221,2
 Gef. C 59,82 H 5,01 N 6,41 S 14,47 Mol.-Masse 221 (ms)
 IR : 2250 (C≡N), 1715 (C=O), 1590 cm⁻¹ (C=C).

3-Dimethylaminomethylen-2H-1-benzothiopyran-4-on (82)



82

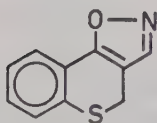
6,4 g (0,039 Mol) 81 wurden in 5 g (0,042 Mol) 32 3 Std. bei 60° gerührt. Nach dem Einengen i. Vak. wurde der Rückstand mit Äther versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus Isopropanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 96°. Ausb. 7,0 g

(82 % d. Th.). C₁₂H₁₃NOS

Ber. C 65,72 H 5,97 N 6,39 S 14,62 Mol.-Masse 219,3
 Gef. C 65,56 H 5,93 N 6,25 S 14,75 Mol.-Masse 219 (ms)
 IR : 1640 (C=O), 1590 cm⁻¹ (C=C).

NMR (in CDCl₃) : 3,16 (s, 6H), 4,05 (s, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 3H_{arom.}), 7,63 (s, 1H_{olef.}), 8,03 - 8,20 ppm (m, 1H_{arom.}).

(1) Benzothiopyrano-4H (4,5-d) isoxazol (83)



83

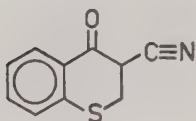
219 mg (0,001 Mol) 82 und 70 mg (0,001 Mol) Hydroxylammoniumchlorid wurden in 20 ml trockenem Methanol 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. wurde der Rückstand aus Ligroin (Kohle) umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp.

77°, Ausb. 120 mg (63,5 % d. Th.). C₁₀H₇NOS

Ber. C 63,47 H 3,73 N 7,40 S 16,94 Mol.-Masse 189,2
 Gef. C 63,23 H 3,65 N 7,45 S 16,74 Mol.-Masse 189 (ms)
 IR : 1645 (C=N).

NMR (in CDCl₃) : 4,08 (s, 2H), 7,11 - 7,48 (m, 3H_{arom.}), 7,61 - 7,90 (m, 1H_{arom.}), 8,21 ppm (s, 1H_{olef.}).

3-Cyano-2,3-dihydro-1-benzothiopyran-4-on (79)



79

189 mg (0,001 Mol) 83 wurden in 20 ml Äthanol/
Natronlauge 10 % (1 : 1) 10 Min. auf 80° erwärmt.
Die Lösung wurde nach dem Abkühlen auf eine 10 %-
ige Salzsäure/Eis-Mischung gegossen. Der Nieder-
schlag wurde mit Wasser ausgewaschen, getrocknet

und aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Blättchen, Schmp. 101°. Ausb. 160 mg

(84,6 % d. Th.). $C_{10}H_7NOS$

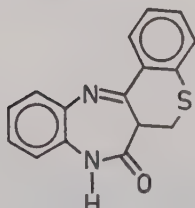
Ber. C 63,47 H 3,73 N 7,40 S 16,94 Mol.-Masse 189,2

Gef. C 63,35 H 3,75 N 7,44 S 16,74 Mol.-Masse 189 (ms)

IR : 2260 ($C\equiv N$), 1675 cm^{-1} ($C=O$).

NMR (in $CDCl_3$) : 3,23 - 3,86 (m, 2H), 4,03 - 4,30 (m, 1H), 7,11 - 7,70 (m,
3H_{arom.}), 8,06 - 8,28 ppm (m, 1H_{arom.}).

6,6a-Dihydro-8H [1] benzothiopyrano [4,3-b] [1,5] benzodiazepin-7-on (75)



75

2,22 g (0,01 Mol) 76 wurden mit 1,08 g (0,01 Mol)
o-Phenylendiamin 1,5 Std. in getrocknetem Xylol
rückfließend erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte
75 aus. Gelbe Blättchen (aus n-Butanol), Schmp.
225°. Ausb. 1,0 g (35,7 % d. Th.).

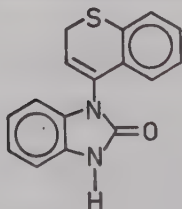
$C_{16}H_{12}N_2OS$

Ber. C 68,55 H 4,31 N 10,00 S 11,44 Mol.-Masse 280,3

Gef. C 68,69 H 4,31 N 9,84 S 11,30 Mol.-Masse 280 (ms)

IR : 3200 (NH), 1670 ($C=O$), 1610 cm^{-1} ($C=N$).

1,3-Dihydro-2H-1 (3H-4-benzothiopyranyl) benzimidazol-2-on (85)



85

666 mg (0,003 Mol) 76 wurden mit 325 mg (0,003
Mol) o-Phenylendiamin in 5 g Diphenyläther 6 Std.
bei 170° gerührt. Die beim Erkalten ausgefallenen
Kristalle wurden aus n-Butanol umkristallisiert.
Farblose Kristalle, Schmp. 233°. Ausb. 500 mg

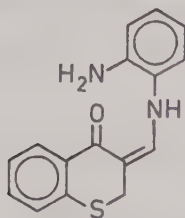
(59,5 % d. Th.). $C_{16}H_{12}N_2OS$

Ber. C 68,55 H 4,31 N 10,00 S 11,44 Mol.-Masse 280,3

Gef. C 68,66 H 4,41 N 9,95 S 11,51 Mol.-Masse 280 (ms)

IR : 3150 (NH), 1715 und 1695 cm^{-1} (NHC=O).

3-Amino-N (2-aminophenyl) methylen-2H-1-benzothiopyran-4-on (88)



88

220 mg (0,001 Mol) 82 wurden mit 108 mg (0,001 Mol) o-Phenylendiamin in 10 ml Äthanol und 6 Tr. Eisessig 10 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fielen Kristalle aus, die aus Äthanol umkristallisiert wurden. Orange Nadeln, Schmp. 153°, Ausb. 240 mg (85 % d. Th.).

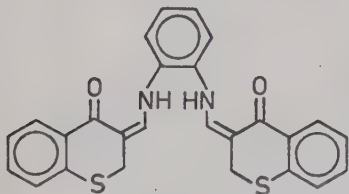
$C_{16}H_{14}N_2OS$

Ber. C 68,06 H 5,00 N 9,92 S 11,35 Mol.-Masse 282,3

Gef. C 67,74 H 5,20 N 9,32 S 10,91 Mol.-Masse 282 (ms)

IR : 3375 - 3200 (NH), 1620 cm^{-1} (C=O).

N,N'-Bis (3-methylenidenyl-2,3-dihydro-1-benzothiopyrano) o-phenylendiamin (89)



89

Bei der Herstellung von 88 fällt 89 in ca. 10 %iger Ausb. an. Es ließ sich durch Umkristallisieren aus Aceton von 88 trennen. Gelbe Nadeln, Schmp. 199°,

$C_{26}H_{20}N_2O_2S_2$

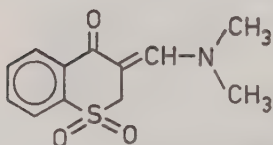
Ber. C 68,40 H 4,42 N 6,13 S 14,05 Mol.-Masse 456,6

Gef. C 68,49 H 4,46 N 6,17 S 13,91 Mol.-Masse 456 (ms)

IR : 1643 und 1635 cm^{-1} (C=O).

NMR (in $CDCl_3$): 3,83 (s, 4H), 7,16 - 7,48 (m, 12H_{arom.} und 2H_{olef.}), 8,03 - 8,28 (m, 2H_{arom.}), 11,93 ppm (d, 2NH, D_2O -Austausch).

3-Dimethylaminomethylen-2H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (91)



91

1,4 g (0,007 Mol) 90 wurden mit 1 g (0,0084 Mol) 32 in 20 ml getrocknetem Xylol 1,5 Std. rückfließend erhitzt. Anschließend wurde 15 Min. ohne Kühler erhitzt, um entstandenes Methanol zu vertreiben. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle wurden aus Isopropanol umkristallisiert. Orange Nadeln,

Schmp. 168°. Ausb. 1,55 g (88,2 % d. Th.). $C_{12}H_{13}NO_3S$

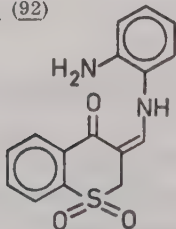
Ber. C 57,35 H 5,21 N 5,60 S 12,75 Mol.-Masse 251,3

Gef. C 57,49 H 5,17 N 5,53 S 12,58 Mol.-Masse 251 (ms)

IR : 1640 (C=O), 1300 und 1145 cm^{-1} (SO_2).

NMR (in $CDCl_3$): 3,23 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 7,63 - 8,60 ppm (m, 4H_{arom.} und 1H_{olef.}).

3-Amino-N (2-aminophenyl) methylen-2H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (92)



92

Darstellung analog 88 aus 250 mg (0,001 Mol) 91 und 108 mg (0,001 Mol) o-Phenylendiamin.

Orange Kristalle (aus Äthanol),

Schmp. 187°.

Ausb. 285 mg (90,8 % d. Th.).

$C_{16}H_{14}N_2O_3S$

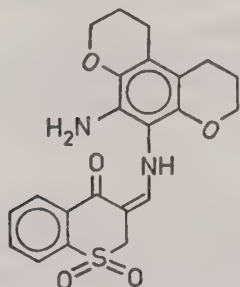
Ber. C 61,13 H 4,49 N 8,91 S 10,20 Mol.-Masse 314,3

Gef. C 61,07 H 4,57 N 8,80 S 10,08 Mol.-Masse 314 (ms)

IR : 3425 - 3360 (NH), 1650 (C=O), 1310 und 1145 cm^{-1} (SO_2).

NMR (in $DMSO-d_6$): 4,50 (s, 2H), 4,95 (NH_2 , D_2O -Austausch), 6,63 - 8,23 (m, 8H_{arom.} und 1H_{olef.}), 12,00 ppm (d, NH, D_2O -Austausch).

5,6-Diamino-N (2,3-dihydro-1,1-dioxo-1-thiobenzo-4H-pyran-4-on-3-methylenyl)-2,3,8,9-tetrahydrobenzo [1,2-b : 4,3-b'] di-4H-pyran (96)



96

Darstellung analog 94 aus 250 mg (0,001 Mol) 91 und 220 mg 93.

Orange Nadeln (aus Äthanol).

Schmp. 199°.

Ausb. 400 mg (93,8 % d. Th.).

$C_{22}H_{22}N_2O_5S$

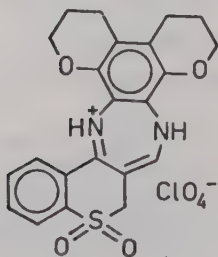
Ber. C 61,96 H 5,20 N 6,57 S 7,52 Mol.-Masse 426,5

Gef. C 61,87 H 5,29 N 6,61 S 7,39 Mol.-Masse 426 (ms)

IR : 3450 - 3350 (NH), 1640 (C=O), 1310 und 1140 cm^{-1} (SO_2).

NMR (in $CDCl_3$) : 1,86 - 2,20 (m, 4H), 2,38 - 2,73 (t, 4H), 3,80 (s, NH, D_2O -Austausch), 4,06 - 4,30 (m, 5H), 7,60 - 8,30 (m, 4H_{arom.} und 1H_{olef.}), 11,90 ppm (d, NH, D_2O -Austausch).

2,3,15,16-Tetrahydro-5H-8,8-dioxo- (2,3-dihydro-1-thiobenzopyrano [4,3-b'] (1,5') benzo [6,7-b : 9,8-b'] di-4H-pyrano) diazepiniumperchlorat (97)



97

430 mg (0,001 Mol) 96 wurden in 5 ml Äthanol und 2 ml Eisessig 5 Min. rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde 1 ml 70 %-ige Perchlorsäure zugegeben und bei Zimmertemperatur 1 Std. gerührt. Die bei -20° ausfallenden Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert. Violette Nadeln, Schmp. 293° (Zers.). Ausb. 220 mg (43,3 % d. Th.).

$C_{22}H_{21}ClN_2O_8S$

Ber. C 51,92 H 4,16 Cl 6,97 N 5,50 S 6,30 Mol.-Masse 508,9

Gef. C 52,00 H 4,06 Cl 6,92 N 5,62 S 6,08 Mol.-Masse 408 (ms)

2. Literaturverzeichnis

1. L.O.Randall, W.Schallek, L.H.Sternbach und R.Y.Ning in Psychopharmacological Agents (M.Gordon), Vol. 3, S. 175, Academic Press, New York 1974
2. H. Leube, *Arzneim.-Forsch.* 18, 1566 (1968)
3. F.Reimer, *Arzneim.-Forsch.* 18, 1668 (1968)
4. A.Bauer, K.-H.Weber und M.Unruh, *Arch.Pharmaz.* 305, 557 (1972)
5. K.-H.Weber, A.Bauer und K.H.Hauptmann, *Liebigs Ann. Chem.* 756, 128 (1972)
6. z.B. Zusammenfassung von L.H.Sternbach, *Angew. Chem.* 83, 70 (1971)
7. E.Schulte, *Dtsch.Apothekerzeitung* 34, 1253 und 47, 1828 (1975)
8. D.L.Coffen, R.I.Fryer, D.A.Katonak und F.Wong, *J.org.Chemistry* 40, 894 (1975). In dieser Veröffentlichung findet sich eine Literaturzusammenstellung über Triazolo-1,4-benzodiazepine.
9. T.Miyadera, A.Terada, M.Fukunaga, Y.Kawano, T.Kamioka, C.Tamura, H.Takagi und R.Tachikawa, *J.med.Chem.* 14, 520 (1971)
10. M.E.Derieg, J.V.Earley, R.I.Fryer, R.J.Lopresti, R.M.Schweininger, L.H.Sternbach und W.Wharton, *Tetrahedron* 27, 2591 (1971)
11. T.M.Lemke und R.A.Hanze, *J.Heterocycl.Chem.* 8, 125 (1971)
12. J.Szmuszkowicz, C.G.Chidester, D.J.Duchamp, F.A.Mac-Kellar und G.Slomp, *Tetrahedron Lett.* 39, 3665 (1971)
13. a) H.Takagi et al. (Central Research Laboratory, Sankyo Co. Ltd., Tokyo), 39. Kanto Regional Meeting of Japan. *Pharmacol.Soc.*, 11.Nov.1968
b) H.Takagi, S.Kobayashi und T.Kamioka, *Ann. Sankyo Res. Lab.* 23, 1, (1971)
14. a) R.Nakajima, C.Hattori und Y.Nagawa, *Japan.J.Pharmacol.* 21, 489 (1971)
b) R.Nakajima, Y.Take, R.Moriya, Y.Saji, T.Yui und Y.Nagawa, *Japan. J. Pharmacol.* 21, 497 (1971)
15. F.Eiden und J.Dusemund, *Arch.Pharmaz.* 304, 317 (1971)
16. J.Dusemund, *Diss. FU Berlin* (1970)
17. Boehringer, Sohn C.H. (A.Bauer, K.H. Weber, P. Danneberg und F.J.Kuhn), D.O.S. 2231560 (17.Jan.1974) [C.A. 80, 96043s (1974)]

18. W. Greb, D. Bieniek und F. Korte, *Tetrahedron Lett.* 6, 545 (1972)
19. M. Weißenfels, H. Schurig und G. Hühsam, *Chem. Ber.* 100, 584 (1967)
20. F. Eiden und G. Héja, *Synthesis*, 148 (1973)
21. J. Curtze und K. Thomas, *Liebigs Ann. Chem.* 328 (1974)
22. R. B. von Rautenfeld, Diss. Ludwig-Maximilians-Univers. München (1975)
23. J. H. Sellstedt, *J. org. Chemistry* 37, 1337 (1972)
24. J. Algar und J. P. Flynn, *Proc. Roy. Irish Acad.* 42 B (1934) 1; *C. A.* 29, 161 (1935) □
25. F. Arndt, P. Nachtwey und J. Pusch, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 58, 1633 (1925)
26. J. Thiele und G. Steimmig, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 40, 955 (1907)
27. J. B. Barltrop, G. C. Richards, D. M. Russell und G. Ryback, *J. chem. Soc.* 1132 (1959)
28. S. Motoki, C. Urakawa, A. Kano, Y. Fushimi, T. Hirano und K. Murata, *Bull. chem. Soc. Jap.* 43, 809 (1970)
29. H. Meerwein, W. Floria, N. Schön und G. Stopp, *Liebigs Ann. Chem.* 641, 1 (1961).
30. H. Brederbeck, F. Effenberger und H. Botsch, *Chem. Ber.* 97, 3397 (1964)
31. H. Brederbeck, H. Simchen, S. Rebsdad, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wall, H. Hoffmann und P. Grieshaber, *Chem. Ber.* 101, 41 (1968)
32. W. Ried und P. Stahlhofen, *Chem. Ber.* 90, 825 (1957)
33. M. Weißenfels, R. Kache und W. Kräuter, *J. prakt. Chem.* 35, 166 (1967)
34. M. Weißenfels, U. Thust und M. Mühlstädt, *J. prakt. Chem.* 20, 117 (1963)
35. W. Ried und W. Höhne, *Chem. Ber.* 87, 1801 (1954)
36. Untersuchungen über die Stabilität substituierter 1,5-Benzodiazepine :
J. O. Halford und R. M. Fitch, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 3354 (1963)
37. E. A. Fehnel und M. Carmack, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 1813 (1948)
38. K. Bodendorf und R. Mayer, *Chem. Ber.* 98, 3554 (1965)
39. Collection Czechoslov. Chem. Commun. 24, 2378 (1959); *C. A.* 54, 1274b (1960) □
40. J. A. L. Herbert und H. Suschitzky, *J. chem. Soc.* 2657 (1974)
41. R. E. Lyle und P. S. Anderson, *Advan. Heterocycl. Chem.* 6, 45 (1966)
42. J. Davoll, *J. chem. Soc.* 308 (1960)
43. A. Rossi, A. Hunger, J. Kebrle und K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* 43, 1298 (1960)

44. M. Israel und L. C. Jones, J. Heterocycl. Chem. 10, 201 (1973)
45. O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, Monatsh. Chem. 106, 375 (1975)
46. E. A. Fehnel und M. Carmack in Org. Synthesis, Coll. Vol. IV (N. Rabjohn), S. 669, J. Wiley and Sons, Inc., New York 1963
47. G. M. D. Bennet und L. V. D. Scorer, J. chem. Soc. 194 (1927)
48. M. Israel, L. C. Jones und E. J. Modest, Tetrahedron Lett. 46, 4811 (1968)
49. M. Israel, L. C. Jones und E. J. Modest, Tetrahedron Lett. 2239 (1964)
50. M. Israel und L. C. Jones, J. Heterocycl. Chem. 4, 659 (1967)
51. D. Lloyd, R. H. McDougall und D. R. Marshall, J. chem. Soc. 3785 (1965)
52. L. F. Fieser und M. Fieser, Organische Chemie, 2. Aufl., S. 856, Verlag Chemie, Weinheim 1968
53. M. Zanger, Org. Magn. Res. 4, 1 (1972)
54. A. Rossi, A. Hunger, J. Kebrle und K. Hoffmann, Helv. Chim. Acta 43, 1046, (1960)
55. K. Meguro und Y. Kuwada, Tetrahedron Lett. 47, 4039 (1970)
56. J. B. Hester, Jr., A. D. Rudzik und B. V. Kamdar, J. med. Chem. 14, 1078 (1971)
57. Houben-Weyl, Bd. IX, 3. Aufl., S. 244/45, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1955
58. L. H. Sternbach, E. Reeder und G. A. Archer, J. org. Chem. 28, 2456 (1963)
59. E. S. Schipper und A. R. Day in Heterocyclic Compounds (R. C. Elderfield) Vol. 5, S. 270, J. Wiley and Sons, Inc., New York 1957
60. F. Bohlmann, Chem. Ber. 85, 390 (1952)
61. J. A. Barltrop, C. G. Richards und D. M. Russell, J. chem. Soc., 1423 (1959)
62. A. P. Momsenko, Zhur. Org. Khim. 9, 775 (1973)
63. R. H. Bible, Interpretation of NMR-Spectra, S. 68-70, Plenum Press, New York 1965
64. L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3672 (1903)
65. T. Moriwake, J. med. Chem. 9, 163 (1966)
66. T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, R. A. Bankert, W. L. Beears und M. G. Prendergast, J. Amer. chem. Soc. 71, 661 (1949)
67. F. Arndt, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1269 (1923)
68. A. Fravolini, A. Martani und G. Grandolini, Boll. Sci., Fac. Chem. Ind. Bologna, 26, 269 (1968)

69. F.Arndt, Ber.dtsch.chem.Ges. 58, 1612 (1925)
70. C.Schmiz, Priv.Mitteilung, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, München 1975.

Lebenslauf

Elisabeth Schmiz geb. Schulte	geboren am 19. November 1948 in Bergisch Gladbach als fünfte Tochter des Dipl.-Ing. Adolf Schulte und seiner Ehefrau Änne geb. Schepers
Schulbildung	1955 - 1959 Volksschule Heidkamp in Bergisch Gladbach 1959 - 1967 Nicolaus-Cusanus-Gymnasium in Bergisch Gladbach
Reifeprüfung	6. Juli 1967
Berufsausbildung	Okt. 1967 - Sept. 1968 Apothekerpraktikum, St. -Gertrauden-Krankenhaus-Apotheke, Berlin-Wilmersdorf Okt. 1968 - Sept. 1969 Apothekerpraktikum, Forst-Apotheke, München-Forstenried
Vorexamen	10. September 1969
Studium	Okt. 1969 - Juli 1972 Studium der Pharmazie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Staatsexamen	17. Okt. 1972
Promotion	seit Januar 1973 unter Anleitung von Prof. Dr. F. Eiden seit 15. Jan 1974 Verwalter einer wissensch. Assistentenstelle

